

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H.-J. Dengler, Prof. Dr. H.-G. Lasch

Über den Einfluß
von Noradrenalin und Orciprenalin
auf die endotoxininduzierten Veränderungen
der Blutfette des Kaninchens

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Friedrich Buchholz
aus Etelsen

Gießen 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545921_0062

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H.-J. Dengler, Prof. Dr. H.-G. Lasch

Über den Einfluß
von Noradrenalin und Orciprenalin
auf die endotoxininduzierten Veränderungen
der Blutfette des Kaninchens

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Friedrich Buchholz
aus Etelsen

Gießen 1972



Dekan: Professor Dr. Hj. Staudinger
Referent: Professor Dr. K. Huth
Correferent: Professor Dr. G. Szasz

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Fragestellung	4
2. Material und Methoden	5
2.1. Endotoxin	5
2.2. Noradrenalin (Arterenol ^R)	5
2.3. Orciprenalin (Alupent ^R)	6
2.4. Blutentnahme	6
2.4.1. Technik der Entnahme	6
2.4.2. Aufbereitung und Aufbewahrung der Blutproben	7
2.5. Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) nach DOLE und MEINERTZ	8
2.5.1. Prinzip	8
2.5.2. Reagenzien	8
2.5.3. Durchführung	9
2.5.4. Auswertung	9
2.6. Enzymatische Bestimmung des freien Gly- cerins (FG) und der Triglyceride (TG) nach EGGSTEIN und KREUTZ	10
2.6.1. Prinzip	10
2.6.2. Hilfsmaterial	11
2.6.2.1. Geräte	11
2.6.2.2. Reagenzienlösungen	11
2.6.3. Durchführung	11
2.6.3.1. Hydrolyse	11
2.6.3.2. Optischer Test	12
2.6.3.3. Bestimmung des freien Gly- cerins (FG)	12
2.6.4. Auswertung	12
2.7. Bestimmung des Gesamtcholesterins nach WATSON	13
2.7.1. Prinzip	13
2.7.2. Reagenzien	13
2.7.3. Durchführung	13
2.7.4. Berechnung	13
2.8. Statistische Auswertung	13

	Seite
3. Versuche	16
3.1. Allgemeines	16
3.2. I.Versuchsreihe: NaCl-Infusion	17
3.2.1. Prinzip	17
3.2.2. Ergebnisse	17
3.3. II.Versuchsreihe: Orciprenalin-Infusion	18
3.3.1. Prinzip	18
3.3.2. Ergebnisse	18
3.4. III. Versuchsreihe: Noradrenalin-Infusion	20
3.4.1. Prinzip	20
3.4.2. Ergebnisse	20
3.5. IV.Versuchsreihe: Noradrenalin-Infusion	22
3.5.1. Prinzip	22
3.5.2. Ergebnisse	22
3.6. V.Versuchsreihe: 50 ug/kg Endotoxin und Kochsalz-Infusion	23
3.6.1. Prinzip	23
3.6.2. Ergebnisse	23
3.7. VI.Versuchsreihe: 100 ug/kg Endotoxin und Kochsalz-Infusion	26
3.7.1. Prinzip	26
3.7.2. Ergebnisse	26
3.8. VII.Versuchsreihe: 50 ug/kg Endotoxin und Orciprenalin	29
3.8.1. Prinzip	29
3.8.2. Ergebnisse	29
3.9. VIII.Versuchsreihe: 100 ug/kg Endotoxin und Orciprenalin	33
3.9.1. Prinzip	33
3.9.2. Ergebnisse	33
3.10. IX.Versuchsreihe: 50 ug/kg Endotoxin und Noradrenalin-Infusion	35
3.10.1. Prinzip	35
3.10.2. Ergebnisse	35
3.11. X.Versuchsreihe: 100 ug/kg Endotoxin und Noradrenalin-Infusion	40
3.11.1. Prinzip	40
3.11.2. Ergebnisse	40

	Seite
4. Zusammenfassung der Ergebnisse	43
5. Tabellen der Einzelwerte	45
6. Diskussion	83
7. Zusammenfassung	93
8. Literatur	95

1. EINLEITUNG

Die biologischen Wirkungen bakterieller Endotoxine, die das toxische Prinzip nahezu aller gramnegativer Bakterien darstellen, betreffen vor allem Veränderungen des Kreislaufs und der Gerinnung, das reticuloendotheliale System und den intermediären Stoffwechsel (55).

Injiziert man einem Tier Endotoxin, so kommt es dosisabhängig teils unmittelbar nach der Injektion oder im allgemeinen nach einer Latenz von 15 bis 30 Minuten zu einem steilen Abfall des arteriellen Blutdruckes im großen Kreislauf und einer stark verminderten Durchblutung der Kapillarperipherie. Die Schwere von Störungen der Mikrozirkulation läßt sich nach Untersuchungen von CROWELL und SMITH (20) sowie NEUHOF (69) anhand der Sauerstoffschuld und der daraus resultierenden organischen und metabolischen Veränderungen messen. Diese Mikrozirkulationsstörungen finden weiter ihren Ausdruck in einer Zunahme der Blutviskosität, die auf die histaminbedingte Permeabilitätssteigerung zurückgeführt werden kann.

HARKNESS und WHITTINGTON (39) diskutieren ferner, daß die Viskositätszunahme durch einen Anstieg der Lipoproteine verursacht sein kann.

Weitere Veränderungen im Bereich der Endstrombahn betreffen besonders die Erythrozyten, die bei mangelnder Blutströmungsgeschwindigkeit zur Bildung eines "roten Sludge" neigen und nach BRAASCH (11) infolge Einwirkens freier Fettsäuren einen Flexibilitätsverlust im Sinne einer Quellung erleiden. Eine Volumenzunahme der Erythrozyten soll dabei zu einer beachtlichen Erhöhung des peripheren Widerstandes führen. In gleicher Weise sind die Verlangsamung der Blutströmung und die damit einhergehende Separation der Blutbestandteile ein

wichtiger Faktor für das Entstehen der nach Endotoxin zu beobachtenden Thrombozytenaggregationen, (70) die intravasale Gerinnungsprozesse mit ihren deletären Folgen einleiten können.

Neben anderen Faktoren kommt auch hier der Störung der Kapillarperipherie eine entscheidende Bedeutung zu; denn ein mangelnder Abtransport gerinnungsaktiver Substanzen zu dem RES als Clearance-Organ (59) oder eine Blockade des RES (51) führen zum Vollbild der Verbrauchskoagulopathie.

Wenn hier einleitend wiederholt auf die zentrale Bedeutung der Verhältnisse in der Endstrombahn verwiesen wird, so entspricht dies der heute allgemein anerkannten Definition des Schocks, wonach die inadäquate Capillarperfusion als pathogenetisch entscheidender Faktor herausgestellt wird und alle weiteren Veränderungen als sekundär und als Folge der gestörten Mikrozirkulation zu betrachten sind (58, 38, 82).

Im Bereich der Endstrombahn sind Vasomotorik, Gefäßinhalt und Zellstoffwechsel eng miteinander verknüpft und beeinflussen sich gegenseitig.

In der vorliegenden Arbeit sollen insbesondere die Veränderungen der Blutfette nach Endotoxin und ihre Beeinflussung durch α und β -Rezeptoren stimulierende Pharmaka untersucht werden.

Es ist bekannt, daß nach intravenöser Endotoxingabe das Gleichgewicht zwischen Lipolyse und Lipogenese in Richtung einer gesteigerten Lipolyse verschoben wird. HUTH (50) sowie HIRSCH et al. (44) konnten kurz nach einmaliger Endotoxinapplikation einen Anstieg der freien Fettsäuren nachweisen; nach mehrstündiger Latenzzeit stiegen auch die veresterten Fettsäuren, die Triglyceride, Phosphatide, die β -Lipoproteine und das Cholesterin an.

In den hier durchgeführten Untersuchungen wird geprüft, wie sich die Kombination einer einmaligen

Endotoxingabe mit einer mehrstündigen Infusion eines Sympathomimeticums auf den klinischen Verlauf und die Serumfette auswirken.

Da Kreislaufveränderungen in den ersten Stunden nach der Endotoxininjektion im Vordergrund stehen, während später Veränderungen im System der Hämostase Vorrang gewinnen, interessiert die Frage, inwieweit sich die gestörte Hämodynamik und die intravasale Gerinnung mit ihren Folgen durch Zufuhr von Katecholaminen reversibel gestalten lassen.

Aus Experimenten, die McKAY und MÜLLER-BERGHHAUS (63) an Kaninchen durchgeführt haben, wissen wir, daß Noradrenalin den Verlauf des Endotoxin-Schocks sehr ungünstig beeinflussen kann. Sie fanden nach einmaliger Endotoxinapplikation und anschließender Noradrenalininfusion Nierenrindennekrosen, die nach alleiniger Endotoxingabe nicht auftraten. Offenbar verschlechtert das Noradrenalin noch zusätzlich die bereits gestörte Gewebsdurchblutung durch Verstärkung der schon bestehenden arteriellen Vasokonstriktion. ROSENBERG et al. (78) fanden bei Patienten mit Schockzuständen verschiedener Ätiologie, daß der periphere Widerstand unter Noradrenalin auf das Dreifache ansteigt und das Minutenvolumen um mehr als die Hälfte absinkt. Wenn auch unter Noradrenalin der systemische Blutdruck im Normbereich gehalten werden kann, darf nicht übersehen werden, daß die Kapillarstase fortbesteht und zum limitierenden Faktor wird. Deshalb findet immer häufiger der β -Rezeptorenstimulator Orciprenalin (Alupent^R) in der Vorstellung Anwendung, daß es unter Orciprenalin zu einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes kommt, sich die venösen Pools entleeren und die Kapillarstase aufgehoben wird. Die positiv inotrope Wirkung im Sinne einer Vermehrung der kardialen Kontraktilität und damit der Herzleistung führt zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens.

1.1. Fragestellung

Um die Veränderungen der Serumlipide nach einmaliger Endotoxingabe und anschließender Infusion eines α - oder β -Rezeptorenstimulators zu untersuchen, werden Tierexperimente durchgeführt. Sie sollen zur Klärung der Frage beitragen, ob sich durch die Infusion von Noradrenalin (Arterenol^R) oder Orciprenalin (Alupent^R) ein therapeutischer Effekt - gemessen an den Serumlipidveränderungen und der Überlebensrate - im ET-Schock des Kaninchens erzielen läßt.

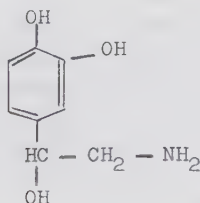
2. MATERIAL UND METHODEN

Die Untersuchungen wurden an nicht narkotisierten Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von durchschnittlich 2 kg durchgeführt. Die Ernährung der Tiere war einheitlich, Futter und Trinkwasser wurde ad libitum geboten. Normalerweise befanden sich je zwei Tiere in Boxen von 60 x 60 cm; die Raumtemperatur betrug 21° C.

2.1. Endotoxin

Das verwendete Endotoxin stammt aus der Zellwand gramnegativer Bakterien; es wurde nach der BOIVIN'schen Methode aus Colibakterien gewonnen. Das Endotoxin (Charge ET 39) wurde in einer Konzentration von 50 ug/ml in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und nur über einen Zeitraum von vierzehn Tagen verwendet. Die Herstellung und freundliche Überlassung verdanken wir Herrn Privatdozent Dr. B. URBASCHEK, Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg.

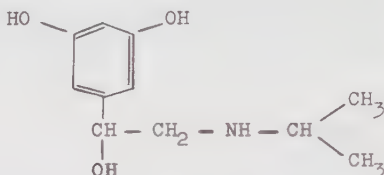
2.2. Noradrenalin (Arterenol^R)



Noradrenalin ist ein Brenzkatechinabkömmling. Es wird in den sympathischen Ganglienzellen synthetisiert und - an ATP gebunden - in den Zellgranula und Synaptosomen der sympathischen Nerven gespeichert.

Als Alpha-Rezeptoren-Stimulator erhöht es den systolischen und diastolischen Blutdruck durch eine allgemeine Vasokonstriktion. Herzfrequenz und Herzminutenvolumen werden nicht erhöht. Verwendet wurde Arterenol^R der Farbwerke HOECHST.

2.3. Orciprenalin (Alupent^R)



Das Orciprenalin ist eine Adrenalin-verwandte Substanz. Durch Substitution einer Isopropylgruppe am Stickstoff, hat das Orciprenalin eine hohe Affinität zu den Beta-Rezeptoren. Es senkt den peripheren Gefäßwiderstand; durch seine positiv inotrope Wirkung führt es zu einer Steigerung von Stärke und Geschwindigkeit der Myokardkontraktion.

2.4. Blutentnahme

2.4.1. Technik der Entnahme

Nach der Methode von RODRIGUEZ-ERDMANN (76) läßt sich eine häufige Venenpunktion bei wiederholter Blutentnahme vermeiden; dabei wird ein Polyvinylchloridkatheter (0,5 x 1 mm) über die rechte Ohrvene beim nicht narkotisierten und nicht heparinisierten Tier bis in den Bereich des rechten Herzvorhofes gelegt.

Nach Infiltration der Haut und Unterhaut der rechten Ohrwurzel mit 1%igem Novocain wird die Mittel-

vene freigelegt. Es wird so präpariert, daß das Gefäß auf der Unterseite noch mit dem Gewebe verbunden bleibt. Proximal wird die Vene mittels einer kleinen Klemme gestaut und ca. 5 mm distal durch eine Ligatur abgebunden. Das prall gestaute Gefäß wird mit einem kleinen Querschnitt geöffnet und mit einer großkalibrigen Kanüle offen gehalten, bis der mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Katheter in ihm liegt. Dieser wird dann bis zum Herzen oder darüber hinaus bis in die Vena cava caudalis vorgeschoben. Das Blut wird mittels einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Die Wunde wird durch eine Naht verschlossen und der Katheter zugeschweißt, da aufsteigendes Blut leicht zur Thrombosierung führen kann. Dann wird der Katheter aufgewickelt mit Heftpflaster am Ohr fixiert. Damit dieser Eingriff das lipolytische System nicht im Sinne eines Aktivitätsanstieges beeinflusste, wurde er immer einen Tag vor Versuchsbeginn vorgenommen.

2.4.2. Aufbereitung und Aufbewahrung der Blutproben

Es werden jeweils etwa 5 ml Blut in ein mit 0,15 ml 15%igem EDTA gefülltes Zentrifugenglas abgenommen und dadurch ungerinnbar gemacht. Anschließend wird 3 min bei 2500 U/min schonend zentrifugiert und das überstehende Plasma mit einer Spritze abgehoben. In getrennten Portionen für die einzelnen Fettbestimmungen wird das Plasma sofort eingefroren und bis zum Auftauen für die Lipidbestimmungen bei -22°C in der Tiefkühltruhe aufbewahrt.

Nach dem Wiederauftauen des Plasmas werden die blutchemischen Bestimmungen innerhalb eines Tages durchgeführt.

2.5. Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) im Plasma nach der Methode von DOLE und MEINERTZ (24)

2.5.1. Prinzip

Man extrahiert die an Albumin gebundenen unveresterten Fettsäuren (FFS) im Plasma in einem Einphasengemisch aus Isopropanol - n-Heptan. Durch Zugabe von Heptan und Aqua dest. bildet sich eine leichtere zweite Phase von unpolarem Charakter über der alkoholisch-wässrigen polaren Phase mit einem pH von 3,5.

Die FFS finden sich in der Heptanphase, die abpipettiert wird, während andere störende Säuren vornehmlich in die polare Phase wandern und nur zu weniger als 2% als mögliche Störfaktoren in der organischen Phase auftreten. Die Azidität der Heptanphase wird mit Natronlauge titrimetrisch bestimmt.

2.5.2. Reagenzien

1. Extraktionslösung

40 Teile Isopropylalkohol p.a., 10 Teile n-Heptan,
1 Teil $n\text{-H}_2\text{SO}_4$

2. Indikatorlösung

Stammlösung: 0,02%iges wässriges Nilblau, das 6 bis 8 mal in Hexan im Schütteltrichter gewaschen wird. Zum Gebrauch wird ein Teil der Stammlösung auf 10 Teile mit 96%igem Äthanol p.a. aufgefüllt.

3. Titrationslösung

0,02 n NaOH; mit durch Kochen CO_2 -frei gemachtem Aqua bidest. eingestellt.

4. Standard

Stamm: 284,5 mg Stearinsäure (Fluka AG) werden in 80 ml Isopropanol p.a. und 20 ml n-Heptan gelöst. 2,5 ml der 0,01 n-Stammlösung werden zum Gebrauch auf 50 ml mit Extraktionslösung aufgefüllt, die dann 500 uva/l enthält.

2.5.3. Durchführung

	Analyse	Leerwert	Standard
Extraktionslösung:	5,0	5,0	4,0
Serum:	1,0	-	-
Standardlösung:	-	-	1,0
n-Heptan:	3,0	3,0	3,0
CO ₂ -freies Wasser	2,0	3,0	3,0
(Angaben in ml)			

Zuerst gibt man Extraktionslösung und tropfenweise Serum bzw. Standardlösung in Schliffzentrifugengläser (15 ml) mit Stopfen. Nach kräftigem Schütteln eine Stunde stehen lassen. Zur Phasentrennung gibt man dann Heptan und CO₂-freies Wasser zu und schüttelt kräftig mehrere Minuten lang auf der Schüttelmaschine. Nach Absetzen der beiden Phasen werden 3 ml der oberen Phase abgehoben und in frische, mit 1,0 ml Indikatorgebrauchslösung vorbereitete Zentrifugengläser gefüllt.

Titriert wird mit einer Mikrobürette (Ganzglasmikrometerspritze in Kombination mit einer Mikrometerschraube).

Zur Absorption von CO₂ und Wasserdampf durch Ätzkalk, Kalilauge und Glycerin geführter Stickstoff wird über einen PVC-Schlauch in die Probe geleitet und sorgt so für eine Durchmischung beider Phasen und bildet über ihnen gleichzeitig eine Stickstoffatmosphäre, die den Zutritt von Luft-CO₂ verhindert. Es wird mit 0,02 n NaOH so lange titriert, bis die blaue Indikatorphase nach blaß-rosa umschlägt.

2.5.4. Auswertung

Der Verbrauch an Lauge (in Teilstrichen der Mikrometerschraube) zur Titration des Leerwertes wird von allen anderen Proben abgezogen.

Die Berechnung des FFS-Gehaltes erfolgt nach folgender Gleichung:

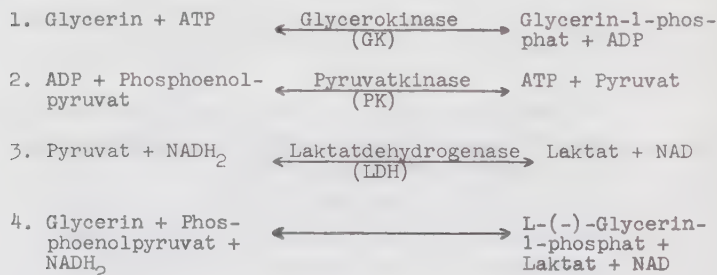
$$\text{uval/l}_{\text{Probe}} = 500 \text{ uval/l}_{\text{Stand.}} \times \frac{\frac{\text{Teilstr. Probe}}{\text{Teilstr. Standard}}}{\frac{-\text{Teilstr. Leerwert}}{-\text{Teilstr. Leerwert}}}$$

Es werden immer drei Leerwerte, zwei Standards und nebenher Sammelserum von Rindern als Kontrollwert mitbestimmt.

2.6. Enzymatische Bestimmung des freien Glycerins (FG) und der Triglyceride (TG) nach der Methode von EGGSTEIN und KREUTZ (26)

2.6.1. Prinzip

Glycerin wird v o r (freies Glycerin = FG) und n a c h alkalischer Verseifung (Gesamtglycerin = GG) bestimmt. Die enzymatische Nachweisreaktion läuft nach folgendem Schema ab:



Mit der Pyruvatreduktion werden gleichzeitig dem entstehenden Glycerophosphat äquivalente Mengen NADH₂ zu NAD oxydiert und aufgrund der Extinktionsänderung bei 366 nm gemessen. (Bei 366 nm hat NADH₂ eine Absorptionsbande, während NAD diese nicht besitzt.)

2.6.2. Hilfsmaterial

2.6.2.1. Geräte

Es werden Mikroreaktionsgefäße, Mikropipetten "Marburg", eine Mikrozentrifuge, Rüttler, Thermostat und das Photometer EPPENDORF mit Kompensationsschreiber (Filter: 366 nm; Schlitz: 2,5 x 12 mm) und Makroküvetten (d = 1 cm) verwendet.

2.6.2.2. Reagenzienlösungen

- I. Triäthanolamin-Puffer 0,1 m; pH 7,6 (TRA-Puffer)
- II. Magnesiumchlorid 0,5 m
- III. Phosphoenolpyruvat 5×10^{-2} m (PEP)
- IV. Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid red. 0,02 m (NADH_2)
- V. Adenosintriphosphat 10^{-1} m (ATP)
- VI. Pyruvatkinase 2 mg/ml (PK)
- VII. Laktatdehydrogenase 5 mg/ml (LDH)
- VIII. Glycerokinase 1 mg/ml (GK)
- IX. KOH in Äthanol 0,5 n
- X. Perchlorsäure 2,5 n

(Reagenzien der Firma Boehringer, Mannheim und der Firma Merck AG, Darmstadt)

Das vor jeder Bestimmung neu anzusetzende Reaktionsgemisch enthält pro Einzelbestimmung: 0,481 ml TRA-Puffer (I), 0,01 ml MgCl_2 (II), 0,02 ml PEP (III), 0,02 ml NADH_2 (IV), 0,02 ml ATP (V), 0,01 ml PK (VI) und 0,002 ml LDH (VIII).

2.6.3. Durchführung

2.6.3.1. Hydrolyse

Für die Gesamtglycerinbestimmung gibt man 1 ml KOH (IX) und 0,2 ml Serum (Plasma) in verschließbare Mikroreaktionsgefäße und hydrolysiert unter Verschluss 90 min bei 56°C auf dem Thermostaten.

Dann wird mit 0,2 ml Perchlorsäure (X) auf pH 7 neutralisiert und der Ansatz nach Abkühlung bei 4° C 1 min bei 10000 - 16000 U/min scharf zentrifugiert.

2.6.3.2. Optischer Test

In eine Makroküvette gibt man: 0,5 ml Reaktionsgemisch, 0,4 ml TRA-Puffer und 0,1 ml neutralisiertes Hydrolysat.

Nach Ablauf unspezifischer Extinktionsänderungen startet man mit 0,005 ml Glycerokinase (GK) (VIII) die eigentliche Reaktion und mißt den Extinktionsabfall.

2.6.3.3. Bestimmung des "freien Glycerins" (FG)

Hierzu wird der optische Test direkt ohne Hydrolyse mit 0,5 ml Reaktionsgemisch, 0,3 ml TRA-Puffer (I) und 0,2 ml Serum durchgeführt.

2.6.4. Auswertung

Die Extinktionsabnahme E während der Reaktionszeit wird graphisch registriert und auf den "Leerschleim" vor der Reaktion extrapoliert. Aus dem Extinktionskoeffizienten für NADH_2 , der Serumverdünnung und dem Endvolumen im Reaktionsansatz ergibt sich die Serumkonzentration des Glycerins, von der man auf den Triglyceridgehalt schließt:

Gesamtglycerin (GG) - Freies Glycerin (FG) = Triglycerid-Glycerin (TGG)

$$\begin{aligned}\text{Gesamtglycerin (mg\%)} &= \Delta E_{\text{GG}} \times 195,4 \\ \text{Freies Glycerin (mg\%)} &= \Delta E_{\text{FG}} \times 13,95 \\ \text{Serumneutralfett od.} &= \text{Triglycerid-Glycerin} \\ \text{Triglycerid (TG) (mg\%)} &= (\text{TGG}) (\text{mg\%}) \times 9,65\end{aligned}$$

2.7. Bestimmung des Gesamtcholesterins (nach WATSON)

2.7.1. Prinzip

Cholesterin bildet mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure blau-grün gefärbte Verbindungen, deren Farbintensität der Cholesterinkonzentration proportional ist und bei 570 nm im Photometer gemessen werden kann.

2.7.2. Reagenzien

1. Cholesterinstandard 200 mg.
2. Cholesterinreagenz: 0,05 M Dimethylbenzolsulfonsäure, 7 M Essigsäure, 66,5 M Essigsäureanhydrid.
3. Konzentrierte Schwefelsäure.

2.7.3. Durchführung

In trockene Reagenzgläser werden je 0,1 ml EDTA-Serum und 2,5 ml Lösung 2 pipettiert. Für den Standardwert wird statt Serum 0,1 ml Lösung 1 und für den Leerwert Wasser zugegeben. Nach kurzem Mischen kommen die Röhrchen für 5 Minuten in ein kaltes Wasserbad von 20° C, dann wird unter kräftigem Schütteln 0,5 ml konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt. Nach 10 Minuten werden Proben und Standard gegen den Leerwert im Photometer gemessen.

2.7.4. Berechnung

$$\frac{E \text{ Probe}}{E \text{ Standard}} \cdot 200 = \text{mg\% Cholesterin im Serum}$$

2.8. Statistische Auswertung (33)

Um zu vergleichbaren Ergebnissen einzelner Versuchsserien zu kommen, bildet man den Mittelwert und seine

Standardabweichung. Bei den hier vorliegenden Ergebnissen wurden verschiedene Vergleiche vorgenommen, so die Abweichungen vom Ausgangswert einer Gruppe mit der einer anderen oder aber der Mittelwert eines Kollektivs zu einem bestimmten Zeitpunkt mit dem entsprechenden eines anderen Kollektivs. Der Mittelwert berechnet sich als arithmetisches Mittel der Einzelwerte einer solchen Ergebnisgruppe. Die Standardabweichung bestimmt man nach den Gesetzen der sogenannten Normalverteilung nach GAUSS-LAPLACE.

Die Standardabweichung des Einzelwertes beträgt:

$$S_E = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n} - 1}$$

Daraus ergibt sich für die Standardabweichung des Mittelwertes:

$$S_M = \frac{S_E}{\sqrt{n}}$$

Um zu beurteilen, inwieweit der Unterschied zweier Mittelwerte M und M' nur zufällig bestehen kann oder signifikant ist, wird der t-Test der STUDENT-Verteilung durchgeführt. t ist die Abweichung von $M \pm S_M$ gegen $M' \pm S'_M$:

Differenz der Mittelwerte:

$$D = M - M'$$

Standardabweichungen dieser Differenz: $S_D = \sqrt{S_M^2 + S_{M'}^2}$

Abweichung:

$$t = \frac{D}{S_D}$$

Die Wahrscheinlichkeit p ergibt sich dann unter Berücksichtigung der Zahl der Freiheitsgrade m:

$$m = n + n' - 2$$

aus der t-Tabelle.

Für biologische Messungen gilt ein Unterschied als signifikant, wenn p kleiner als 0,05 ist, das heißt, daß der Unterschied mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 5 % auf Zufall beruhen kann.

3. VERSUCHE

3.1. Allgemeines

Zu Beginn jedes Versuches wurde den Tieren über den am Vortage gelegten Venenkatheter, dessen Spitze im Bereich des rechten Vorhofes oder der Vena cava superior lag, der Nullwert abgenommen. Anschließend wurde das Endotoxin injiziert und mit der Infusion begonnen. Das Infusionsvolumen war bei allen Tieren mit 3 ml/kg/h konstant, infundiert wurde jeweils über einen Zeitraum von 4 Stunden und nur kurzfristig wegen der Blutentnahme unterbrochen. Es wurden Perfusoren der Firma BRAUN, Melsungen verwendet.

Nach Gabe des Endotoxins erfolgten die Blutentnahmen bei allen Experimenten in gleichen Zeitabständen: nach 2, 4, 6 und 24 Stunden. Bis zum 6-Stunden-Wert blieben die Tiere in einem Spezialkasten, danach kamen die Kaninchen wieder in ihren Stall und wurden zur letzten Blutentnahme nach 24 Stunden erneut in den Spezialkasten gesetzt. Nach Entnahme der letzten Blutprobe wurden die Tiere durch intravenöse Injektion einer letalen Dosis von Pentobarbital (Nembutal^R) getötet. Danach - wie auch nach spontanem Tod - erfolgte die Sektion. Nach der Dosierung des Endotoxins und der Therapieart lassen sich folgende Versuchsreihen aufstellen:

- I. Versuch: Infusion von 3 ml/kg · h physiologischer Kochsalzlösung (Kontrollserie: Leerversuch)
- II. Versuch: Infusion von Orciprenalin (Alupent^R):
25 µg/kg · min über 4 Stunden
- III. Versuch: Noradrenalininfusion (Arterenol^R):
2,5 µg/kg · min über 4 Stunden

- IV. Versuch: Noradrenalininfusion: 5 ug/kg · min
über 4 Stunden
- V. Versuch: 50 ug/kg Endotoxin (ET) und NaCl-Infusion von 3 ml/kg · h
- VI. Versuch: 100 ug/kg ET und NaCl-Infusion von 3 ml/kg · h
- VII. Versuch: 50 ug/kg ET und Orciprenalininfusion von 25 ug/kg · min
- VIII. Versuch: 100 ug/kg ET und Orciprenalininfusion von 25 ug/kg · min
- IX. Versuch: 50 ug/kg ET und Noradrenalininfusion von 2,5 ug/kg · min
- X. Versuch: 100 ug/kg ET und Noradrenalininfusion von 2,5 ug/kg · min

3.2. I. Versuchsreihe: NaCl-Infusion (Kontrollserie: Leerversuch)

3.2.1. Prinzip

In dieser Kontrollserie sollte die Wirkung einer intravenösen Volumenzufuhr auf die Serumlipide geprüft werden.

Insgesamt 5 Tieren wurde über einen Zeitraum von 4 Stunden physiologische Kochsalzlösung in einer Menge von 3 ml/kg·h infundiert. Die Blutentnahmen erfolgten wie bei allen anderen Versuchen neben dem Nullwert nach 2, 4, 6 und 24 Stunden.

3.2.2. Ergebnisse

Wie erwartet wies das Verhalten der Tiere während des Versuchsablaufes nichts Außergewöhnliches auf.

Die Untersuchung der Serumlipide zeigte, daß die NaCl-Infusion nur einen geringen Einfluß auf die Blutfette ausübte: die freien Fettsäuren, das freie Glycerin, die Triglyceride und das Cholesterin schwankten während der Kontrollzeit im Normbereich, es gab keine auffälligen Abweichungen vom Ausgangswert (Tab. AI).

Somit ließ sich zeigen, daß die alleinige Volumenapplikation keine Akzeleration des Stoffwechsels - gemessen an den Serumlipidveränderungen - auslöste. Ähnliche Befunde erhob RUWISCH (80), der nach einer einmaligen Injektion von 5 ml physiologischer Kochsalzlösung keine Veränderungen der Blutfette nachweisen konnte.

Nach Versuchsende wurden die Kaninchen getötet und sezziert. Die Obduktion ergab keinerlei pathologische Organbefunde.

3.3. II. Versuchsreihe: Orciprenalininfusion

3.3.1. Prinzip

10 Kaninchen wurde Orciprenalin (Alupent^R) in einer Konzentration von 25 µg/kg·min über einen Zeitraum von 4 Stunden infundiert. Auch hier wurde bei der angegebenen Konzentration das Infusionsvolumen von 3 ml/kg·h nicht überschritten.

Die Blutentnahmen erfolgten in den üblichen Zeitabständen.

3.3.2. Ergebnisse

Schon bald nach Beginn der Orciprenalininfusion wirkten viele Tiere deutlich unruhig und tachykard, erst nach Beendigung der Infusion war das Verhalten der Tiere wieder unauffällig. Alle Kaninchen überlebten

dieses Experiment und konnten nach 24 Stunden sezerniert werden.

Bei den Serumlipiden (Tab. III) zeigte lediglich das freie Glycerin nach 2 Stunden einen signifikanten Anstieg gegenüber dem Ausgangswert und näherte sich im weiteren Versuchsablauf wieder dem Ausgangsniveau. Dagegen waren die freien Fettsäuren nach 2 Stunden nicht erhöht, fielen nach 4 und 6 Stunden ab und erreichten nach 24 Stunden wieder den Ausgangswert. Die Triglyceride fielen nach 4 und 6 Stunden geringfügig ab, waren aber nach 24 Stunden mit 130 mg/100 ml deutlich - wenn auch nicht signifikant - gegenüber dem Nullwert angestiegen.

Das Cholesterin zeigte kaum Abweichungen vom Normbereich. Die Frage, ob die Orciprenalininfusion zu einem Anstieg der Lipolyse geführt hat, läßt sich aus den Veränderungen der freien Fettsäuren und besonders des freien Glycerins ablesen.

Das freie Glycerin, das infolge mangels einer Glycerokinase im Fettgewebe nicht zur Wiederveresterung von Fettsäuren herangezogen werden kann, ist der empfindlichste Indikator für das Ausmaß einer Lipolyse. Dagegen können die freien Fettsäuren am Ort der Spaltung im Fettgewebe und in der Leber erneut verestert werden und erlauben keine zuverlässige Beurteilung des Anstiegs der Lipolyse.

Nach den hier vorliegenden Befunden führte das Orciprenalin zu einer gesteigerten Lipolyse.

Der Obduktionsbefund ergab makroskopisch keine charakteristischen Veränderungen. Außer einer geringgradigen Rechtsherzbelastung im Sinne leicht dilatierter, rechter Ventrikel fanden sich keine pathologischen Organveränderungen.

3.4. III. Versuchsreihe: Noradrenalininfusion (Arterenol^R)

3.4.1. Prinzip

Acht Kaninchen wurde Noradrenalin in einer Konzentration von 2,5 ug/kg · min über einen Zeitraum von 4 Stunden infundiert. Die Infusion wurde nur zwecks der Blutentnahmen kurzfristig unterbrochen, das Infusionsvolumen betrug 3 ml/kg · h.

3.4.2. Ergebnisse

Im Vergleich zur Versuchsreihe II war bei diesem Experiment der Allgemeinzustand der Tiere wesentlich stärker beeinträchtigt. Während der Dauer der Noradrenalinapplikation beherrschte die motorische Unruhe und eine erhebliche Dyspnoe das klinische Bild, wovon sich die Tiere nach Infusionsende erst langsam erholten.

Die Untersuchung der Serumfette ergab einen signifikanten Anstieg der freien Fettsäuren und des freien Glycerins nach 2 Stunden, die Triglyceride waren nach 24 Stunden signifikant erhöht gegenüber dem Ausgangswert (Abb. 1, Tab. C III).

Dieser Befund bestätigt das Ergebnis anderer Untersuchungen (83, 88), die ebenfalls nach Noradrenalin eine gesteigerte Lipolyse beobachten konnten.

Alle Tiere konnten nach Versuchsende getötet und seziiert werden.

Der Obduktionsbefund war dahingehend einheitlich, daß sich ausnahmslos Anzeichen einer kardialen Belastung fanden.

Beide Herzventrikel waren deutlich dilatiert.

In 3 von 8 Fällen imponierte die Lunge durch gehäufte petechiale Blutungen.

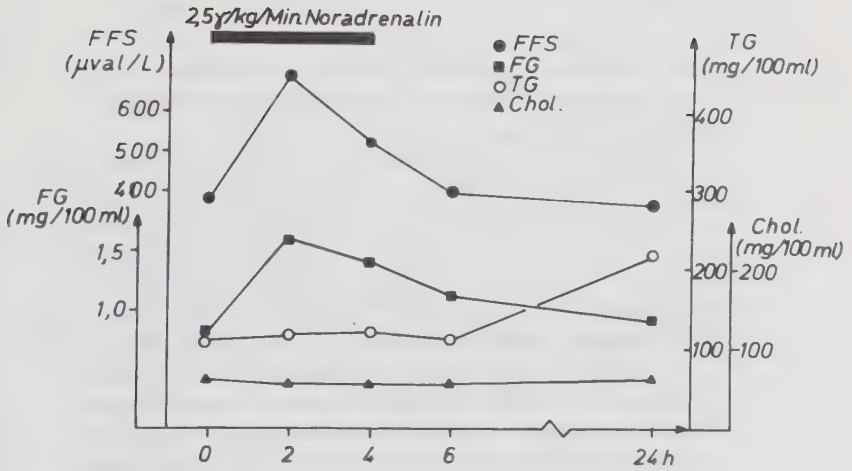


Abb. 1: FFS, FG, TG und Cholesterin nach 2,5 μ g/kg $\cdot$ min Noradrenalin über 4 Stunden.

3.5. IV. Versuchsreihe: Noradrenalininfusion (Arterenol^R)

3.5.1. Prinzip

Der Versuchsansatz entspricht dem der Untersuchungsreihe III; es wurde jetzt eine Dosierung von 5 ug/kg · min Noradrenalin gewählt, um zu prüfen, ob sich die Lipolyse nach Noradrenalin noch weiter steigern läßt.

3.5.2. Ergebnisse

Im Vordergrund des klinischen Bildes stand erneut die wechselnde Unruhe und eine schwere Dyspnoe, erst nach Ende der Noradrenalinzufuhr bahnte sich eine Normalisierung an.

Die Untersuchung der Blutfette (Tab.DIV) ergab einen signifikanten Anstieg der freien Fettsäuren und des freien Glycerins nach 2 und 4 Stunden, die Triglyceride waren nach 24 Stunden signifikant erhöht gegenüber dem Nullwert. Auch nach 6 Stunden lagen die freien Fettsäuren deutlich über dem Ausgangswert. Nach vorliegendem Befund ließ sich die Lipolyse durch Erhöhung der Noradrenaldosis weiter steigern, besonders die freien Fettsäuren lagen in allen gemessenen Zeitabständen weit über dem Ausgangswert. Dafür soll zusätzlich eine mangelnde Aufnahme freier Fettsäuren aus dem Blut in die Leber als Noradrenalin-effekt mitverantwortlich sein (43).

Erstaunlicherweise überlebten alle Tiere das Experiment. Bei der Sektion fanden sich extrem dilatierete Ventrikel, das Lungenparenchym war gelegentlich hämorrhagisch infarziert.

Bei Hunden konnten CARLSON et al. (16) nach Infusion von Noradrenalin eine exzessive Lipidmobilisation beobachten und haben sie als "lipid mobilisation-syn-drome" bezeichnet.

3.6. V. Versuchsreihe: 50 ug/kg Endotoxin und Kochsalz- infusion

3.6.1. Prinzip

12 Kaninchen wurde nach Abnahme des Nullwertes 50 ug Endotoxin/kg Körpergewicht injiziert und anschließend physiologische Kochsalzlösung infundiert. Das Infusionsvolumen betrug 3 ml/kg · h; es wurde über einen Zeitraum von 4 Stunden infundiert.

3.6.2. Ergebnisse

Schon bald nach der ET-Gabe traten Atemnot und Unruhe auf. Nach 2 - 3 Stunden lagen die Tiere regungslos im Käfig, die Muskulatur war kaum tonisiert, Diarrhoen waren ausnahmslos zu beobachten. Auch in der Zeit von 6 - 24 Stunden machten die Tiere einen schwerkranken Eindruck und verweigerten jegliche Nahrungsaufnahme. Alle Tiere lebten 24 Stunden und konnten seziert werden. Dabei fand sich regelmäßig ein stark dilatierter, rechter Ventrikel; die großen Venen und Organe wie Leber, Milz und Nieren waren prall gestaut. Die Lungen wiesen in 5 von 12 Fällen ein Ödem auf, gelegentlich sah man hämorrhagische Infarkte oder diffuse Blutungen ins Lungenparenchym. Die Serumlipidveränderungen nach ET zeigten einen typischen Verlauf. Die freien Fettsäuren (FFS) und das freie Glycerin (FG) zeigten einen parallel verlaufenden Anstieg mit maximalen Werten nach 2 und 4 Stunden.

Nach 6 Stunden war ein leichter Abfall zu registrieren, die 24-Stunden-Kontrolle ergab wieder einen Anstieg der freien Fettsäuren und des freien Glycerins. Gegenüber dem Ausgangswert waren die freien Fettsäuren und das freie Glycerin in allen gemessenen Zeitabständen signifikant erhöht (Abb. 2, Tab.1).

Der Anstieg der freien Fettsäuren führte verzögert zu einer Vermehrung der Triglyceride (TG) im Serum, sie lagen deutlich über dem Nullwert und erreichten nach 24 Stunden mit 636 mg/100 ml im Mittel und mit Einzelwerten bis zu 1500 mg/100 ml ihren Gipfel. Das Cholesterin war nach 24 Stunden signifikant vermehrt gegenüber dem Ausgangsniveau.

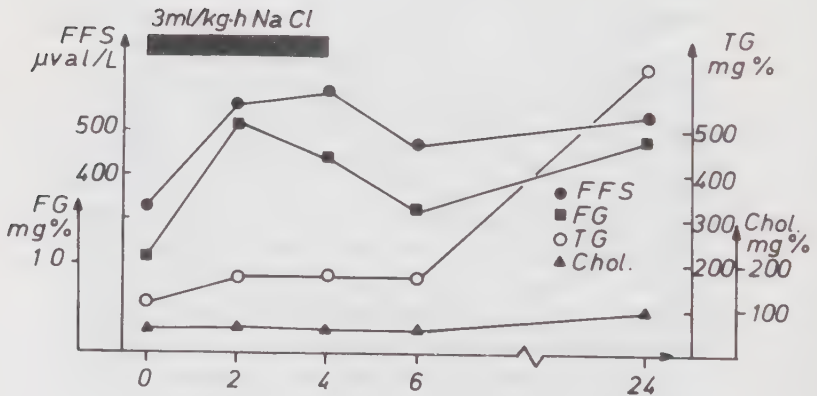


Abb. 2: FFS, FG, TG und Cholesterin nach 50 $\mu\text{g/kg}$ Endotoxin und 3 ml/kg · h physiologische NaCl

Tab. 1: Mittelwerte der Einzelwerte (M) und der Anstiege ($M\Delta$) und Standardabweichungen der Mittelwerte (S) von FFS, FG, TG und Cholesterin nach 50 $\mu\text{g/kg}$ Endotoxin und NaCl-Infusion.
 p-O = Signifikanz des Unterschiedes gegenüber dem O-Wert
 N.S. = Kein signifikanter Unterschied
 n = Anzahl der Tiere

	n	FFS $\mu\text{val/l}$	n	FG mg %	n	TG mg %	n	Cholesterin mg %
0 h M $\pm$ S	12	333 $\pm$ 119	12	1,1 $\pm$ 0,4	12	111 $\pm$ 43	12	54 $\pm$ 15
2 h M $\pm$ S	12	557 $\pm$ 190	12	2,6 $\pm$ 0,8	12	167 $\pm$ 69	12	56 $\pm$ 15
M $\pm$ S		224 $\pm$ 147		1,5 $\pm$ 0,8		55 $\pm$ 33		1,8 $\pm$ 5,8
p - O		< 0,005		< 0,001		< 0,05		N.S.
4 h M $\pm$ S	12	591 $\pm$ 158	12	2,2 $\pm$ 1,0	12	170 $\pm$ 77	12	52 $\pm$ 11
M $\pm$ S		259 $\pm$ 107	12	1,1 $\pm$ 0,9		59 $\pm$ 43		2,8 $\pm$ 12
p - O		< 0,001		< 0,005		< 0,05		N.S.
6 h M $\pm$ S	12	468 $\pm$ 144	11	1,6 $\pm$ 0,5	12	170 $\pm$ 83	12	50 $\pm$ 12
M $\pm$ S		134 $\pm$ 95		0,5 $\pm$ 0,5		59 $\pm$ 58		4,3 $\pm$ 14
p - O		< 0,05		< 0,05		< 0,05		N.S.
24 h M $\pm$ S	11	539 $\pm$ 161	11	2,4 $\pm$ 0,9	12	636 $\pm$ 460	12	96 $\pm$ 23
M $\pm$ S		223 $\pm$ 184		1,3 $\pm$ 1,0		525 $\pm$ 448		41 $\pm$ 27
p - O		< 0,005		< 0,001		< 0,005		< 0,001

3.7. VI. Versuchsreihe: 100 ug/kg Endotoxin und Kochsalzinfusion

3.7.1. Prinzip

Einem Kollektiv von 10 Kaninchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 2,0 kg wurde 100 ug/kg ET injiziert und anschließend über einen Zeitraum von 4 Stunden physiologische NaCl (3 ml/kg·h) infundiert.

Die Blutproben wurden in bekannten Zeitabständen abgenommen, die Tötung und Sektion der Tiere erfolgten in üblicher Weise.

3.7.2. Ergebnisse

Bereits 30 Minuten nach der ET-Applikation traten Atemnot und Unruhe auf, im weiteren Verlauf bestimmten die Reaktionsschwäche, massive Diarrhoen und die Tachypnoe das klinische Bild.

In der Zeit von 6 - 24 Stunden verweigerten die Tiere jegliche Futteraufnahme und lagen regungslos in einer Ecke des Käfigs.

Ein Tier starb eine Stunde nach der ET-Injektion, 2 weitere nach 4 Stunden, ein viertes Kaninchen erlag nach 6 Stunden einem Endotoxinschock. Insgesamt starben 4 von 10 Tieren innerhalb von 24 Stunden, so daß die Überlebensrate nur 60 % betrug. Der Tod trat in der Regel unter Krämpfen und Schnappatmung ein. Die Sektion der Kaninchen zeigte regelmäßig deutlich dilatierte rechte Ventrikel, prall gefüllte Venen und blutgestaute Organe.

In 3 Fällen fand man ödematös aufgetriebene Lungen mit umschriebenen hämorrhagischen Infarkten. Ferner sah man gelegentlich Blutungen unter die Nierenkapsel und kleine petechiale Blutungen im Bereich der Nierenrinden.

Nach dem klinischen Bild und der hohen Letalität

von 40 % möchten wir annehmen, daß die Tiere in den Schock kamen und die überlebenden Kaninchen einen reversiblen ET-Schock entwickelten.

Die Untersuchung der Serumlipide nach ET ergab einen hochsignifikanten Anstieg gegenüber dem Ausgangswert zu allen gemessenen Kontrollzeiten. In der ersten Phase bis 4 Stunden nach der ET-Gabe verlief der Anstieg des freien Glycerins, der freien Fettsäuren und der Triglyceride nahezu parallel, im weiteren Verlauf nicht mehr. Nach 4 Stunden kommt es zu einem mäßigen Abfall des freien Glycerins, während die FFS und Triglyceride kontinuierlich ansteigen und nach 24 Stunden Höchstwerte erreichen (Abb. 3).

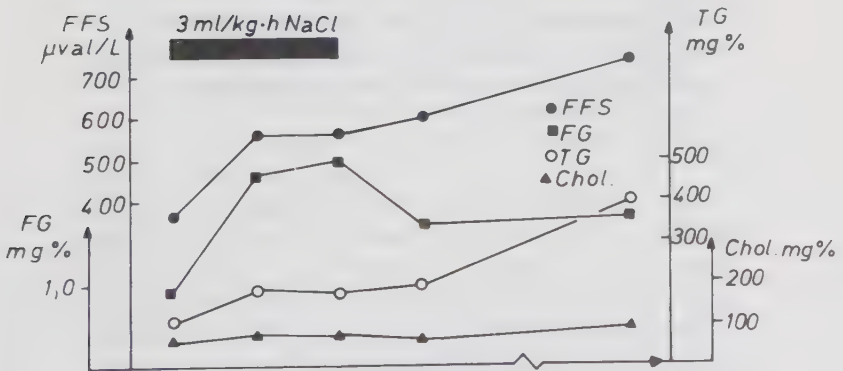


Abb. 3: FFS, FG, TG und Cholesterin nach 100 $\mu\text{g/kg}$ ET und Infusion physiologischer NaCl

Berücksichtigen wir die Tatsache, daß sich Kaninchen fettfrei ernähren, und nach der ET-Injektion Nahrungskarenz bestand, so möchten wir den Anstieg der FFS und Triglyceride als endogene Hyperlipacidämie und Hyperlipämie deuten. Der zunächst parallele Anstieg des freien Glycerins und der FFS macht eine Stimulation der Lipolyse wahrscheinlicher als eine Neusynthese freier Fettsäuren. Auch eine Aktivierung der Lipoproteinlipase wird man kaum annehmen können, da gleichzeitig mit der Vermehrung der FFS und des freien Glycerins die Triglyceride im Serum ansteigen.

Wir möchten deshalb annehmen, daß die Serumlipidveränderungen durch eine gesteigerte Lipolyse im Depotfett verursacht worden sind.

Als Transmitter für die Fettstoffwechselveränderungen nach ET gelten in erster Linie die Katecholamine, die über eine Aktivierung der hormonsensitiven Lipase des Fettgewebes die Lipolyse stimulieren (85).

Auch wir möchten die in dieser Versuchsreihe beobachtete endotoxin-induzierte Lipolyse als Katecholamineffekt im Verlauf des Endotoxinschocks deuten.

3.8. VII. Versuchsreihe: 50 ug/kg Endotoxin und Orciprenalin

3.8.1. Prinzip

12 Kaninchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 2,0 kg wurde 50 ug/kg Endotoxin injiziert und über 4 Stunden Orciprenalin (Alupent^R) in einer Dosis von 25 ug/kg · min infundiert. Die Blutentnahmen erfolgten in den üblichen Zeitabständen.

3.8.2. Ergebnisse

Am klinischen Verhalten der Tiere dieser Versuchsreihe fiel auf, daß die für die erste Phase der ET-Wirkung typischen Symptome - Dyspnoe, Diarrhoe - wesentlich seltener zu beobachten waren. In keinem Fall erlag ein Tier einem sichtbaren, zeitweiligen Schockzustand. Während der Infusionsdauer waren die Kaninchen tachypnoisch und leicht erregt, in der Zeit von 6 - 24 Stunden nahmen sie reichlich Wasser zu sich. Die Ohren der Tiere, die wohl als Kriterium der peripheren Durchblutung dienen können, fühlten sich in der Regel warm an.

Alle Tiere lebten 24 Stunden und konnten seziiert werden. Die Obduktion ergab in einigen Fällen Zeichen einer leichten Rechtsdilatation, das Lungenparenchym zeigte kaum Veränderungen, die Bauchorgane waren in der Mehrzahl der Fälle leicht gestaut. Neben dem günstigen klinischen Verlauf und den vergleichsweise geringfügigen Organveränderungen überraschte vor allem die Analyse der Serumfette.

Die freien Fettsäuren zeigten wohl einen kontinuierlichen Anstieg, es ergab sich aber in keinem der gemessenen Zeitabstände ein gegenüber dem Ausgangswert signifikanter Anstieg. Es ließ sich lediglich eine Zunahme des freien Glycerins nach 2 und 4 Stunden, sowie des Cholesterins und der Triglyceride nach 24

Stunden statistisch sichern (Abb. 4, Tab. 2).

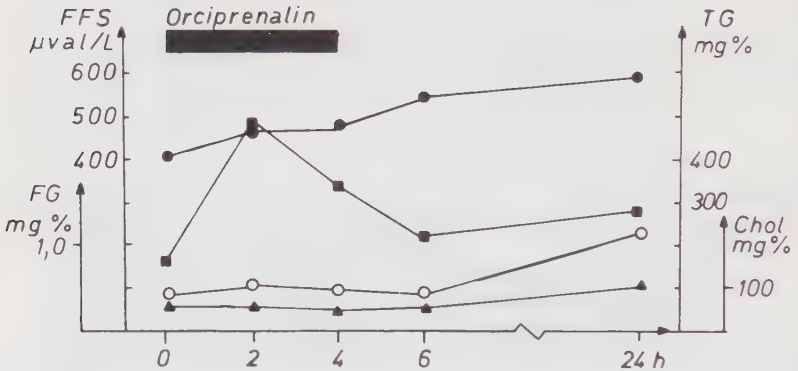


Abb. 4: FFS ● , FG ■ , TG ○ und Cholesterin ▲ nach 50 ug/kg ET und 25 ug/kg · min Orciprenalin

Ein Anstiegsvergleich (M_{Δ}) der Serumfette dieser Versuchsreihe mit denen nach alleiniger ET-Gabe zeigt, daß der Anstieg der freien Fettsäuren nach 2 und 4 Stunden und derjenige der Triglyceride zu allen Kontrollzeiten bei zusätzlicher Orciprenaline-Infusion signifikant niedriger ist.

Aufgrund dieses Befundes erhebt sich die Frage, ob eine Korrelation zwischen Stoffwechselveränderungen und Schockverhalten nach ET besteht. Es ist bekannt, daß die rechtzeitige Anwendung β -adrenergischer Me-

dikamente nach Gabe des ET den Verlauf günstig gestalten kann (71). Der eigentliche Wirkungsmechanismus dieser vasodilatatorischen Substanz ist jedoch noch nicht geklärt. Von einigen Autoren wird der Günstige Effekt als Ausdruck einer verbesserten Zirkulation und RES-Funktion diskutiert, wir möchten nach vorliegenden Befunden annehmen, daß die ausgeglichene Stoffwechsellage nach Orciprenalin-zufuhr mitverantwortlich sein könnte für den leichten Schockverlauf.

Tab. 2: Mittelwerte der Einzelwerte (M) und der Anstiege (M Δ) und die Sonderabweichung bei-
der Mittelwerte (S) von FFS, FG, TG und Cholesterin nach 50 ug/kg Endotoxin und Or-
ciprenalininfusion (25 ug/kg . min)
p - ET + NaCl = Signifikanz des Unterschiedes im Anstieg gegenüber den Tieren, die
N.S. = Kein signifikanter Unterschied
n = Anzahl der Tiere

	n	FFS $\mu\text{val/l}$	n	FG mg %	n	TG mg %	n	CHOLESTERIN mg %	
0 h	M $\pm$ S	12	406 $\pm$ 170	12	0,8 $\pm$ 0,4	12	85 $\pm$ 25	12	54 $\pm$ 14,5
2 h	M $\pm$ S	12	473 $\pm$ 147	12	2,4 $\pm$ 1,5	12	104 $\pm$ 40	12	56 $\pm$ 17
	M $\pm$ S		68 $\pm$ 157		1,6 $\pm$ 1,4		19 $\pm$ 23		1,9 $\pm$ 12
	p - ET + NaCl		$\leq 0,025$		N.S.		$\leq 0,01$		N.S.
4 h	M $\pm$ S	12	474 $\pm$ 141	11	1,7 $\pm$ 1,2	11	91 $\pm$ 50	12	45 $\pm$ 14
	M $\pm$ S		68 $\pm$ 171		1,0 $\pm$ 1,3		5 $\pm$ 32		11 $\pm$ 6,6
	p - ET + NaCl		$\leq 0,005$		N.S.		$\leq 0,005$		N.S.
6 h	M $\pm$ S	12	548 $\pm$ 233	10	1,1 $\pm$ 0,5	12	84 $\pm$ 37	12	53 $\pm$ 20
	M $\pm$ S		142 $\pm$ 213		0,24 $\pm$ 0,6		1,4 $\pm$ 29		1,2 $\pm$ 16
	p - ET + NaCl		N.S.		N.S.		$\leq 0,01$		N.S.
24 h	M $\pm$ S	11	597 $\pm$ 295	11	1,35 $\pm$ 0,9	12	230 $\pm$ 199	12	107 $\pm$ 51
	M $\pm$ S		194 $\pm$ 332		0,5 $\pm$ 1,0		146 $\pm$ 192		54 $\pm$ 44
	p - ET + NaCl		N.S.		N.S.		$\leq 0,02$		N.S.

3.9. VIII. Versuchsreihe: 100 ug/kg Endotoxin und Orciprenalin

3.9.1. Prinzip

Einer Gruppe von 11 Kaninchen wurde 100 ug/kg ET injiziert und über 4 Stunden 25 ug/kg · min Orciprenalin infundiert. Die Durchführung der Experimente erfolgte in üblicher Weise.

3.9.2. Ergebnisse

Wie die hohe ET-Dosis erwarten ließ, war der Allgemeinzustand der Tiere schon bald nach der Endotoxininjektion stark beeinträchtigt, die klinischen Symptome entsprachen weitgehend denen, die nach gleicher ET-Gabe und NaCl-Infusion auftraten. Jedoch erholten sich die Tiere ausnahmslos, lediglich 1 von 11 Tieren wurde nach 20 Stunden tot im Käfig aufgefunden, die übrigen Kaninchen lebten 24 Stunden. Damit hat die Orciprenalinzufuhr quoad vitam eindeutig einen günstigen Effekt gezeigt. Bei der Sektion der Tiere sah man vor allem Veränderungen an Herz und Lunge. Ventrikel und Vorhöfe waren meist stark dilatiert, die Lungen zeigten häufig multiple petechiale Blutungen neben kleinen umschriebenen Infarkten.

Von besonderem Interesse sind auch in dieser Versuchsreihe die Veränderungen der Serumlipide, deren Verlauf weitgehend dem nach alleiniger Orciprenalin-gabe entspricht (Abb. 5, Tab. H VIII). Das freie Glycerin ist nach 2 und 4 Stunden signifikant erhöht gegenüber dem Ausgangswert, während der FFS-Spiegel unter Orciprenalin deutlich abfällt und erst nach Infusionsende ansteigt. Die Triglyceride und das Cholesterin erreichen erst nach 24 Stunden einen gegenüber dem Nullwert signifikanten Anstieg.

Während nach Noradrenalingabe wie auch nach Kombination von Endotoxin mit Noradrenalin bzw. NaCl-Zufuhr die FFS und das FG einen meist parallelen Verlauf aufweisen, läßt sich während der Dauer der Orciprenalinapplikation ein Abfall des FFS-Spiegels im Serum - bei gesteigerter Lipolyse - nachweisen. Wir möchten diesen Befund in dem Sinne deuten, daß das Orciprenalin infolge seiner Wirkung auf den Gesamtorganismus über eine verbesserte Zirkulation und vermehrte Utilisation der Blutfette durch Muskulatur und Leber (16) den ET-Schock günstig beeinflußt und das Überleben der Tiere ermöglicht.

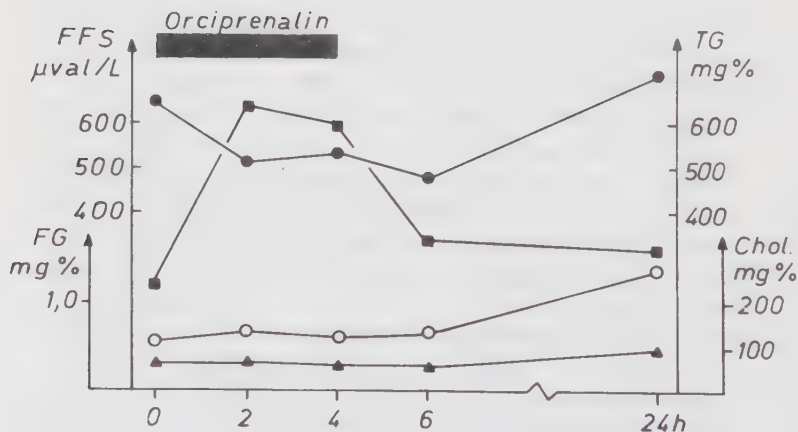


Abb. 5: FFS ●, FG ■, TG ○ und Cholesterin ▲ nach 100 µg/kg ET und 25 µg/kg · min Orciprenalin

3.10. IX. Versuchsreihe: 50 ug/kg Endotoxin und Noradrenalininfusion

3.10.1. Prinzip

In diesem Versuch soll der Einfluß einer einmaligen ET-Injektion und anschließender Noradrenalininfusion auf den klinischen Verlauf und die Serumfette untersucht werden. 15 Kaninchen wurde nach der Entnahme des Nullwertes 50 ug/kg ET injiziert und unmittelbar danach über einen Zeitraum von 4 Stunden Noradrenalin (Arterenol^R) in einer Konzentration von 2,5 ug/kg · min infundiert.

3.10.2. Ergebnisse

Bereits 30 Minuten nach der ET-Gabe und Infusionsbeginn traten bei allen Tieren Dyspnoe und eine erhebliche Unruhe auf. Im weiteren Verlauf machten die Tiere einen reaktionsschwachen, apathischen Eindruck. Massive Durchfälle und Polyurie waren ausnahmslos zu beobachten. Unter Krämpfen und Schnappatmung starben 2 Kaninchen noch während der Noradrenalininfusion, 2 weitere starben nach 4 Stunden und 2 Tiere wurden nach 20 Stunden tot im Käfig aufgefunden.

Nur 9 von 15 Kaninchen lebten 24 Stunden, was einer Überlebensrate von 60 % entspricht. Die Untersuchung der Serumlipide ergab einen gegenüber dem Nullwert hochsignifikanten Anstieg der freien Fettsäuren, des freien Glycerins und der Triglyceride zu allen gemessenen Zeitabständen. Vor allem die Triglyceride waren nach 24 Stunden mit 851 mg% im Mittel gegenüber dem Ausgangswert auf nahezu das Siebenfache erhöht (Abb. 6, Tab. IX).

Ein Vergleich der Anstiege (M_Δ) der Serumlipide in dieser Versuchsreihe mit denen nach 50 ug/kg ET und anschließender Orciprenalin-Infusion ergab, daß der Anstieg der Triglyceride nach ET und Noradrenalin-

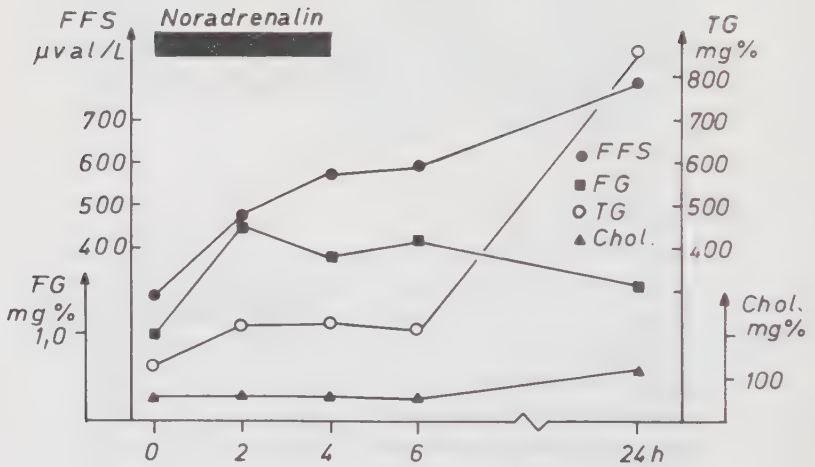


Abb. 6: FFS, FG, TG und Cholesterin nach 50 µg/kg ET und 2,5 µg/kg · min Noradrenalin

zufuhr nach 2, 4, 6 und 24 Stunden signifikant höher ist gegenüber der Vergleichsgruppe, ebenso das freie Glycerin nach 6 Stunden. Auch die FFS lagen im Mittel deutlich über den Werten der Vergleichsgruppen, eine Signifikanz im Unterschied des Anstieges ließ sich jedoch nicht errechnen (Tab. 3).

Wurden weiter die Anstiege ($M\Delta$) der Serumfette dieser Versuchsreihe mit denen nach ET-Injektion und NaCl-Infusion verglichen, so fand sich kein signifikanter Unterschied im Anstieg. Die hier erhobenen Befunde zeigen, daß sich nach gleichen intravenösen ET-Injektionen die anschließende Noradrenalininfusion besonders ungünstig auswirkte. Die Noradrenalinapplikation führte zu einer vergleichsweise maximalen Lipolysesteigerung und einer Letalität von 40 %, während nach Gabe von Orciprenalin oder physiologischer NaCl alle Tiere 24 Stunden lebten.

Bei der Sektion der Tiere fanden sich schwerste Organveränderungen: rechter und linker Ventrikel waren regelmäßig dilatiert, die Lunge imponierte stets durch hämorrhagische Infarkte und fleckige bis diffuse Blutungen ins Lungenparenchym (Abb. 7).



Abb. 7: Thoraxorgane des Tieres Nr. 86. Dilatierte Ventrikel, Stauungslunge mit ausgedehnten hämorrhagischen Infarkten.

Wiederholt waren Pleuraergüsse und Ascites zu beobachten. Leber und Milz waren ausnahmslos blutgestaut, im Bereich des Dünndarms sah man häufig infarzierte Darmabschnitte.

Tab. 3: Mittelwerte der Einzelwerte (M) und der Anstiege (MΔ) sowie der Standardabweichungen beider Mittelwerte (S) von FFS, FG, TG und Cholesterin nach 50 ug/kg ET und 2,5 ug/kg · min Noradrenalin (Arterenol R[®]).
 p - O = Signifikanz des Unterschiedes gegenüber dem O-Wert.
 p - ET + Orc. = Signifikanz des Unterschiedes im Anstieg gegenüber den Tieren, die 50 ug/kg ET und 25 ug/kg · min Orciprenalin (Alupent R[®]) erhielten.
 N.S. = Kein signifikanter Unterschied
 n = Anzahl der Tiere

	n	FFS uval/l	n	FG mg %	n	TG mg %	n	Cholesterin mg %
0 h M ± S	15	297 ± 153	9	1,0 ± 0,47	15	127 ± 37	15	51 ± 11,3
2 h M ± S	13	484 ± 148	9	2,3 ± 0,65	13	220 ± 72	14	54 ± 11,4
M ± S		167 ± 142		1,2 ± 0,93		85 ± 47		1,6 ± 8,0
p - O		< 0,005		< 0,001		< 0,001		N.S.
4 h M ± S	13	576 ± 168	9	1,9 ± 0,6	11	226 ± 76	13	55 ± 14,2
M ± S		227 ± 198		0,9 ± 0,68		92 ± 50		1,7 ± 9,6
p - O		< 0,001		< 0,005		< 0,001		N.S.
6 h M ± S	10	590 ± 363	8	2,1 ± 0,78	10	209 ± 68	11	52 ± 13,2
M ± S		279 ± 401		1,1 ± 0,98		78 ± 63		0,5 ± 8,5
p - O		< 0,02		< 0,005		< 0,005		N.S.
p - ET + Orc.		N.S.		< 0,05		< 0,005		N.S.
24 h M ± S	9	789 ± 467	7	1,6 ± 0,58	9	851 ± 320	9	120 ± 36
M ± S		473 ± 368		0,7 ± 0,90		726 ± 318		66 ± 39
p - O		< 0,005		< 0,025		< 0,001		< 0,001
p - ET + Orc.		N.S.		N.S.		< 0,001		N.S.

3.11. X. Versuchsreihe: 100 ug/kg Endotoxin und Noradrenalininfusion

3.11.1. Prinzip

8 Kaninchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2 kg wurde 100 ug/kg ET intravenös injiziert und über 4 Stunden Noradrenalin (Arterenol^R) in einer Konzentration von 2,5 ug/kg · min infundiert. Mit diesem Experiment soll der Einfluß von Noradrenalin - gemessen an den Fettstoffwechselveränderungen und der Letalität - auf das Schockgeschehen bei Kaninchen untersucht werden.

3.11.2. Ergebnisse

Wie die hohe Dosis von 100 ug/kg ET erwarten ließ, war der Allgemeinzustand der Tiere schon bald nach der ET-Injektion stark beeinträchtigt. Die Kaninchen machten einen schwerkranken Eindruck und lagen regungslos im Käfig. Die charakteristischen Symptome wie Diarrhoen, Polyurie, flache Atmung und Nahrungskarenz waren regelmäßig zu beobachten. Dem schweren klinischen Verlauf entsprach die hohe Letalität, nur 2 von 8 Tieren lebten 24 Stunden.

Die Untersuchung der Serumlipide ergab gegenüber dem Ausgangswert hochsignifikante Anstiege der FFS, des FG und der Triglyceride. Vergleicht man die Anstiege (MΔ) der Blutfette dieser Versuchsreihe mit denen nach der gleichen ET-Dosis und anschließender Orciprenalin- bzw. NaCl-Infusion, so ließ sich für die FFS, das FG und besonders für die TG ein teilweise hochsignifikanter Unterschied im Anstieg errechnen (Tab. 4).

Die hohen Serumlipidwerte scheinen in der Pathogenese des ET-Schocks eine Rolle zu spielen, indem sie das Schockgeschehen möglicherweise ungünstig beeinflussen und perpetuieren, sie erklären jedoch nicht die Leta-

lität von 75 % in dieser Versuchsreihe.

Vielmehr scheint das Noradrenalin die nach Injektion von ET bereits gestörte Gewebsdurchblutung durch Verstärkung der arteriellen Vasokonstriktion noch weiter zu verschlechtern.

Bei der Sektion der Tiere fand man ein breites Spektrum schwerster Organveränderungen: hämorrhagische Infarkte und Blutungen in der Lunge, dilatierte rechte und linke Ventrikel, blutgestaute Bauchorgane und ausgedehnte Darmwandnekrosen. Als wichtigste morphologische Veränderung waren in 2 Fällen typische Nierenrindennekrosen zu beobachten. Die gesamte Oberfläche der Nieren zeigte kleine, leicht eingesunkene Nekroseherde, teilweise konfluierend und von einem hämorrhagischen Randsaum umgeben. Wie die Schnittfläche zeigt, betrifft die Nekrose vor allem die Nierenrinde (Abb. 8). Die Niere gilt als sehr empfindlicher Indikator und zeigt die Störung der Mikrozirkulation im Sinne eines Schocks.

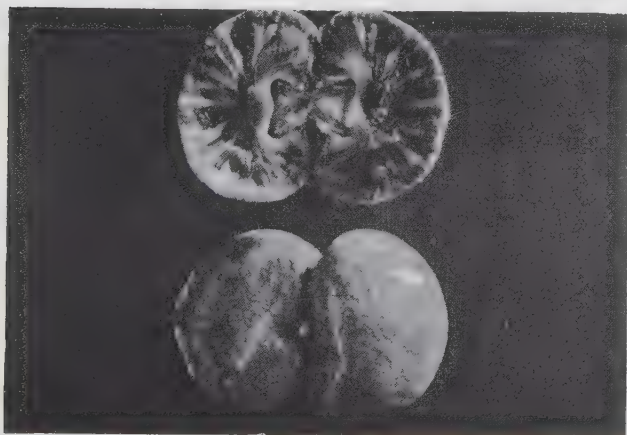


Abb. 8: Nierenrindennekrose nach 100 ug Endotoxin/kg und Noradrenalin-Infusion (Tier-Nr.97).

Tab. 4: Mittelwerte der Einzelwerte (M) und der Anstiege (MA) und die Standardabweichungen beider Mittelwerte (S) von FFS, FG, TG und Cholesterin nach 100 ug/kg ET und Nor-adrenalininfusion (2,5 ug/kg.min).

p-O = Signifikanz des Unterschiedes gegenüber dem O-Wert.
p-ET + Orc. = Signifikanz des Unterschiedes im Anstieg gegenüber den Tieren, die bei gleicher ET-Dosis Orciprenalin infundiert bekamen.
p-ET + NaCl = Signifikanz des Unterschiedes im Anstieg gegenüber nicht therapierten ET-Tieren.
N.S. = Keine Signifikanz errechenbar
n = Anzahl der Tiere

	n	FFS uval/l	n	FG mg %	n	TG mg %	n	Cholesterin mg %	
0 h	M ± S	8	293 ± 75	8	1,6 ± 0,6	8	115 ± 27	8	74 ± 29
2 h	M ± S	8	587 ± 151	8	3,1 ± 0,8	8	206 ± 68	8	83 ± 32
	294 ± 125		1,7 ± 0,8		91 ± 45		93 ± 9,4		
	<0,001		<0,001		<0,005		N.S.		
	<0,05		N.S.		<0,005		N.S.		
	p - ET + Orc.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.
	p - ET + NaCl		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.
4 h	M ± S	7	574 ± 295	7	3,3 ± 1,5	7	220 ± 92	7	71 ± 32
	289 ± 229		1,9 ± 1,1		103 ± 67		2,9 ± 7,4		
	<0,0025		<0,02		<0,01		N.S.		
	N.S.		N.S.		<0,005		N.S.		
	p - ET + Orc.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.
	p - ET + NaCl		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.
6 h	M ± S	6	717 ± 162	6	3,2 ± 1,1	6	277 ± 117	6	89 ± 37
	434 ± 142		1,8 ± 0,7		157 ± 93		5,2 ± 14		
	<0,001		<0,005		<0,005		N.S.		
	<0,05		<0,005		<0,005x		N.S.		
	p - ET + Orc.		<0,05		<0,05		N.S.		N.S.
	p - ET + NaCl		<0,05		<0,05		N.S.		N.S.
24 h	M ± S	2	605 ± 106	2	1,3 ± 0,007	2	251 ± 1,4	2	86 ± 8,4
	379 ± 112		0,5 ± 0,05		116 ± 19		9,5 ± 3,5		
	<0,001		N.S.		<0,001		N.S.		
	N.S.		N.S.		N.S.		N.S.		
	p - ET + Orc.		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.
	p - ET + NaCl		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.

4. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Es wurde der Einfluß von Orciprenalin (Alupent^R) und Noradrenalin (Arterenol^R) im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung auf die Serumlipide des Kaninchens untersucht. Bei Orciprenalin-Infusionen fanden sich außer einem signifikanten Anstieg des freien Glycerins nach 2 Stunden nur geringfügige Veränderungen der Serumfette. Dagegen ergab die Applikation von Noradrenalin bei einer Dosierung von 2,5 ug/kg . min und noch ausgeprägter nach 5 ug/kg . min einen signifikanten Anstieg der freien Fettsäuren und des freien Glycerins nach 2 Stunden, sowie einen hochsignifikanten Anstieg der Triglyceride nach 24 Stunden. Weiter wurde eine einmalige intravenöse Endotoxin-gabe von 50 oder 100 ug/kg mit einer mehrstündigen Infusion von Orciprenalin, Noradrenalin oder physiologischer Kochsalzlösung kombiniert und die Veränderungen der Serumlipide analysiert. Dabei zeigten die Serumfette nach Applikation von 50 ug Endotoxin/kg eine hochsignifikante Zunahme. Alle Tiere überlebten das Experiment. Nach Injektion von 100 ug Endotoxin/kg waren die Fette ebenfalls erhöht, jedoch verendeten 4 von 10 Tieren innerhalb von 24 Stunden. Die Kombination von Endotoxin zusammen mit der Infusion des Beta-Rezeptorenstimulators Orciprenalin unterdrückte die Zunahme der freien Fettsäuren, des freien Glycerins, der Triglyceride und des Cholesterins. Nur 1 von 11 Tieren starb nach der Gabe von 100 ug Endotoxin/kg innerhalb von 24 Stunden, wenn zugleich Orciprenalin gegeben wurde. Wurde Endotoxin injiziert und unmittelbar anschließend Noradrenalin über 4 Stunden infundiert, so waren die Serumlipide am stärksten erhöht, stärker als nach Endotoxin allein oder nach Endotoxin und Orci-

prenalin-Infusion. Nach 50 ug/kg ET und Noradrenalin-Infusion von 2,5 ug/kg · min starben 6 von 15 Tieren innerhalb von 24 Stunden. Bei einer Dosis von 100 ug/kg ET und 2,5 ug/kg · min Noradrenalinzufuhr waren die Blutfette zu allen gemessenen Zeitabständen maximal erhöht. Die Letalität erreichte mit 6 von 8 Tieren ebenfalls ein Maximum. Außerdem fanden sich in 2 Fällen nach 100 ug/kg ET und 2,5 ug/kg · min Noradrenalin ausgeprägte Nierenrindennekrosen als morphologisches Substrat einer schweren Verbrauchskoagulopathie.

Tab. 5: Letalität bei Kaninchen in den Versuchsreihen V. bis X.

Endotoxin ug/kg	Infusion	Letalität bei Kanin- chen
50 ug	physiologische NaCl	0 %
50 ug	Orciprenalin: 25 ug/kg · min	0 %
50 ug	Noradrenalin: 2,5 ug/kg · min	40 %
100 ug	physiologische NaCl	40 %
100 ug	Orciprenalin: 25 ug/kg · min	9 %
100 ug	Noradrenalin: 2,5 ug/kg · min	75 %

5. TABELLEN DER EINZELWERTE

Im folgenden Abschnitt sind sämtliche Laborwerte aller Versuchsreihen zusammengefaßt. Nach Fragestellung und Auswertung sind die Mittelwerte der Einzelwerte (M) bzw. der Anstiege (Δ) mit ihren Standardabweichungen ($\pm S$) und die Anzahl der Probanden (n) aufgeführt. Die mittels des Student-Testes ermittelten p-Werte geben Auskunft über die Wahrscheinlichkeit der Abweichungen vom Ausgangswert (p-o-Wert) oder vom Vergleichswert (p-ET und NaCl, p-ET und Orciprenalin). Nicht signifikante Unterschiede sind mit N.S. bezeichnet, "0" bedeutet den Ausgangswert während die Stundenangaben die Zeit nach der Endotoxininjektion bzw. Infusionsbeginn nennen. Die Ordnung der Tabellen entspricht der Reihenfolge der Versuchsreihen. Es ergibt sich folgende Gliederung:

Versuch		Kenn- zeich- nung	FFS	FG	TG	C
I	NaCl-Infusion	A	1	1	1	1
II	Orciprenalin-Infusion	B	2	3	4	5
III	Noradrenalin-Infusion	C	6	7	8	9
IV	Noradrenalin-Infusion	D	10	11	12	13
V	50 ug/kg ET u. NaCl	E	14	15	16	17
VI	100 ug/kg ET u. NaCl	F	18	19	20	21
VII	50 ug/kg ET u. Orciprenalin	G	22	23	24	25
VIII	100 ug/kg ET u. Orciprenalin	H	26	27	28	29
IX	50 ug/kg ET u. Noradrenalin	I	30	31	32	33
X	100 ug/kg ET u. Noradrenalin	J	34	35	36	37

Tabelle B II 2: Freie Fettsäuren (FFS) in uval/l nach
25 ug/kg·min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h		6 h		24 h		
6	188	187	1	-	-	280	92	855	667
7	240	171	-69	112	-128	155	-85	286	+ 46
8	325	390	- 65	390	+ 65	292	- 33	214	-111
9	422	552	+130	487	+ 65	260	-162	520	+ 98
10	585	669	+ 84	325	-260	260	-325	292	-295
11	357	533	+176	312	- 45	455	+ 98	325	- 32
12	552	325	-227	260	-292	422	-130	292	-260
13	780	520	-260	260	-520	227	-553	552	-228
14	122	171	+ 49	112	- 10	145	+ 23	243	+121
15	303	329	+ 26	335	+ 32	-	-	237	- 66
M	387	385	2,7	288	121	277	119	382	6
+S	191	169	136	114	188	99	198	192	263
n	10	10		9		9		10	
p-o- wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%

Tabelle B II 3: Freies Glycerin (FG) $\mu\text{g } \%$ nach
25 $\mu\text{g/kg.min}$ Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h
6	0,8	1,4 +0,6	1,2 +0,4	1,4 +0,6	1,8 +1,0
7	2,2	2,9 +0,7	1,6 -0,6	1,2 -1,0	1,0 -1,2
8	0,8	1,7 +0,9	0,8 -	0,5 -0,3	0,5 -0,3
9	0,6	- -	1,5 +0,9	0,5 -0,1	0,9 +0,3
10	0,8	1,0 +0,2	0,5 -0,3	0,6 -0,2	0,4 -0,4
11	0,7	1,7 +1,0	1,1 +0,4	0,7 -	- -
12	0,8	0,9 +0,1	0,6 -0,2	0,5 -0,3	0,7 -0,1
13	1,5	1,9 +0,4	0,8 -0,7	0,4 -1,1	0,7 -0,8
14	0,7	2,1 +1,4	1,2 +0,5	1,4 +0,7	2,0 +1,3
15	2,2	4,3 +2,1	1,6 -0,6	1,0 -1,2	2,0 -0,2
M	1,1	2,0 0,82	1,1 0,02	0,8 0,29	1,1 0,04
±s	0,6	1,0 0,59	0,4 0,52	0,4 0,62	0,6 0,75
n	10	9	10	10	9
p-o- wert	%	<0,05	% N.S.	% N.S.	% N.S.

Tabelle B II 4: Triglyceride (TG) in mg % nach
25 ug/kg·min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
6	77	85	+ 8	83	+ 6	71	- 6	105	+ 28
7	126	122	- 4	88	- 38	92	- 34	141	+ 15
8	120	84	-36	71	- 49	86	- 34	203	+ 83
9	49	80	+31	53	+ 4	49	-	77	+ 28
10	58	91	+33	74	+ 16	51	- 7	111	+ 53
11	88	119	+31	52	- 36	31	- 57	88	-
12	36	43	+ 7	36	-	33	- 3	69	+ 33
13	112	114	+ 2	81	- 31	71	- 41	88	- 24
14	174	159	-15	89	- 85	71	-103	291	+117
15	119	88	-31	85	- 34	96	- 23	123	+ 4
M	96	98	2,6	71	25	65	31	130	34
±S	40	30	23,6	17	29	22	30	65	39
n	10	10		10		10		10	
p-o-Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%

Tabelle B II 5: Cholesterin (C) in mg % nach
25 ug/kg·min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
6	33	26	- 7	26	- 7	30	- 3	45	+ 12
7	76	63	-13	62	-14	60	-16	85	+ 9
8	100	71	-29	76	-24	76	-24	92	- 8
9	110	116	+ 6	101	- 9	97	-13	124	+ 14
10	80	86	+ 6	83	+ 3	111	-31	97	+ 17
11	60	62	+ 2	75	+15	30	-30	43	- 17
12	69	72	+ 3	62	- 7	65	- 4	87	+ 18
13	86	76	-10	67	-19	57	-29	91	+ 5
14	33	32	- 1	29	- 4	31	- 2	34	+ 1
15	25	22	- 3	29	+ 4	16	- 9	21	- 4
M	67	63	4,6	64	6,2	57	10	72	5
±S	28	28	10	24	11	30	17	32	11
n	10	10		10		10		10	
p-o-Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%

Tabelle C III 6: Freie Fettsäuren (FFS) in uval/l nach
2,5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h
16	219	259 + 40	251 + 32	235 + 16	284 + 65
17	405	680 +275	478 + 73	478 + 73	284 -119
18	247	437 +190	333 + 86	207 - 40	104 -143
19	701	778 + 77	1031 +330	959 +258	701 -
20	366	521 +155	675 +309	392 + 26	695 +329
21	372	959 +587	458 + 86	229 -143	229 -143
22	538	1140 +602	756 +218	501 - 37	338 -200
23	244	651 +407	229 - 15	170 - 74	259 + 15
M	386	690 292	526 140	396 10	361 25
<u>±S</u>	154	259 205	259 121	244 112	204 159
n	8	8	8	8	8
p-o-Wert	%	<0,02 %	N.S. %	N.S. %	N.S. %

Tabelle III 7: Freies Glycerin (FG) in mg % nach
2,5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h
17	0,1	0,7 +0,6	0,6 +0,5	0,5 +0,4	0,8 +0,7
18	1,0	2,1 +1,1	2,0 +1,0	1,4 +0,4	0,9 -0,1
19	1,0	1,5 +0,5	1,4 +0,4	1,3 +0,3	0,8 -0,2
20	1,7	2,0 +0,3	1,7 $\pm$ 0	1,0 -0,7	0,8 -0,9
21	0,8	1,0 +1,0	2,0 +1,0	1,0 +0,0	1,0 +0,2
22	0,8	1,1 +0,3	0,8 +0,2	1,1 +0,3	0,8 $\pm$ 0
23	0,7	2,0 +1,3	1,3 +0,6	1,4 +0,7	1,7 +1,0
M	0,8	1,6 0,8	1,4 0,6	1,1 0,3	0,9 0,1
$\pm$ S	0,4	0,5 0,3	0,5 0,4	0,3 0,4	0,3 0,6
n	7	7	7	7	7
p-o-wert	%	<0,02 %	N.S. %	N.S. %	N.S. %

Tabelle C III 8: Triglyceride (TG) in mg % nach
2,5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
16	188	170	-18	170	-18	170	-18	302	+114
17	150	175	+25	187	+37	169	+19	180	+ 30
18	141	130	-11	169	+28	-	-	227	+ 86
19	113	108	- 5	90	-23	63	-50	135	+ 22
20	106	169	+63	191	+85	160	+54	172	+ 66
21	49	68	+19	97	+48	100	+51	189	+140
22	94	102	+ 8	96	+ 2	74	-20	186	+ 92
23	184	160	-24	127	-57	137	-47	474	+290
M	128	135	7	141	13	125	2	233	105
±S	44	37	26	40	43	42	40	108	79
n	8	8		8		7		8	
p-o-Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	<0,05	%

Tabelle C III 9: Cholesterin (C) in mg % nach
2,5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
16	52	44	- 8	40	--12	31	-21	72	+20
17	100	88	-12	94	- 6	94	- 6	102	+ 2
18	64	60	- 4	54	-10	99	+35	64	-
19	86	86	-	82	- 4	71	-15	87	+ 1
20	67	54	-14	58	- 9	42	-25	65	- 2
21	40	32	- 8	34	- 6	34	- 6	40	-
22	109	84	-25	86	-23	70	-39	62	-47
23	50	50	-	44	- 6	40	-10	72	+22
M	71	62	9	62	10	60	11	71	0,5
+S	23	20	7	21	6	25	20	17	20
n	8	8		8		8		8	
p-o-Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%

Tabelle D IV 10: Freie Fettsäuren (FFS) in uval/l nach
5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
24	364	547	+183	873	+509	666	+302	538	+174
25	390	678	+288	873	+483	903	+513	740	+350
26	984	1680	+696	1546	+562	905	- 79	1091	+107
27	-	1636	-	1173	-	546	-	624	-
28	550	1345	+795	1126	+576	856	+306	250	-300
29	572	740	+168	701	+129	701	+129	714	+142
30	495	881	+386	907	+412	314	-181	495	-
31	778	1706	+928	1410	+632	1200	+422	1087	+309
32	456	1113	+657	701	+245	675	+219	443	- 13
M	574	1147	513	1034	444	752	204	665	96
±S	196	434	274	283	163	204	223	515	192
n	8	9		9		9		9	
p-o-Wert	%	<0,01	%	<0,05	%	N.S.	%	N.S.	%

Tabelle D IV 11: Freies Glycerin (FG) in mg % nach
5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h
24	0,5	0,8 +0,3	0,5 -	0,5 -	0,9 +0,4
25	0,9	1,4 +0,5	1,1 +0,2	1,3 +0,4	1,0 +0,1
26	1,0	2,1 +1,1	2,4 +1,4	1,1 +0,1	1,4 +0,4
27	1,0	2,1 +1,1	1,9 +0,9	1,4 +0,4	1,2 +0,2
28	1,6	2,1 +0,5	2,4 +0,8	0,8 -0,8	1,3 -0,3
29	0,6	1,0 +0,4	1,0 +0,4	0,4 -0,2	0,5 -0,1
30	0,6	1,1 +0,5	0,9 +0,3	0,6 -	0,1 -0,5
31	0,9	1,6 +0,7	1,7 +0,8	1,4 +0,5	1,0 +0,1
32	0,7	0,9 +0,2	1,0 +0,3	0,8 +0,1	0,7 -
M	0,86	1,45 0,6	1,43 0,6	0,42 0,05	0,93 0,03
<u>±S</u>	0,33	0,51 0,3	0,64 0,4	0,36 0,37	0,32 0,28
n	9	9	9	9	9
p-o- wert	% < 0,02	% < 0,05	%	N.S.	% N.S.

Tabelle D IV 12: Triglyceride (TG) in mg % nach
5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
24	89	97	+ 8	108	+29	108	+19	152	+ 63
25	92	115	+23	122	+30	110	+18	258	+166
26	55	45	-10	52	- 3	74	+19	101	+ 46
27	135	104	-31	137	+ 2	224	+89	221	+ 86
28	44	37	- 7	52	+ 8	62	+18	154	+110
29	87	94	+ 7	103	+16	87	-	179	+ 92
30	125	150	+25	123	- 2	81	-44	227	+102
31	90	117	+27	134	+44	89	- 1	-	-
32	134	104	-30	113	-21	105	-29	242	+108
M	95	96	1,3	105	10	104	10	192	87
<u>±S</u>	31	33	21	30	18	45	35	50	11
n	9	9		9		9		8	
p-o-Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	<0,001	%

Tabelle D IV 13: Cholesterin (C) in mg % nach
5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
24	110	97	-13	91	-19	91	-19	110	-
25	47	39	- 8	32	-15	42	- 5	63	+16
26	31	30	- 1	30	- 1	26	- 5	52	+21
27	58	54	- 4	59	+ 1	58	-	79	+21
28	26	23	- 3	26	-	21	- 5	36	+10
29	57	59	+ 2	57	-	56	- 1	62	+ 5
30	58	54	- 4	56	- 2	42	-16	77	+19
31	65	54	-11	46	-19	62	- 3	86	+21
32	49	56	+ 7	52	+ 3	45	- 4	50	+ 9
M	56	52	3,9	50	5,8	49	6,4	69	10,6
+S	23	20	5,9	19	8,6	20	6,2	20	7,4
n	9	9		9		9		9	
p-o-Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%

Tabelle E V 14: Freie Fettsäuren (FFS) in uval/l nach
50 ug Et/kg u. NaCl-Infusion

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
33	362	341	- 21	554	+192	518	+156	944	+582
34	400	608	+208	705	+305	544	+144	480	+ 80
35	344	800	+456	664	+320	464	+120	432	+ 88
36	504	744	+240	944	+440	720	+216	656	+152
37	520	744	+224	656	+136	568	+ 48	-	-
38	264	424	+160	640	+376	624	+360	560	+296
39	144	336	+192	440	+296	360	+216	648	+504
40	200	378	+178	280	+ 80	217	+ 17	350	+150
41	217	532	+315	602	+385	357	+140	420	+203
42	469	578	+109	660	+191	592	+123	442	- 27
43	340	877	+537	503	+163	333	- 7	401	+ 61
44	235	324	+ 89	454	+219	316	+ 81	599	+364
M	333	557	224	591	259	468	134	539	223
+S	119	190	147	158	107	144	95	161	184
n	12	12		12		12		11	
p-o-Wert	%	< 0,005	%	< 0,001	%	< 0,05	%	< 0,005	%

Tabelle E V 15: Freies Glycerin (FG) in mg % nach
50 ug ET/kg.min u. NaCl-Infusion

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h
33	0,7	1,2 +0,5	1,6 +0,9	1,3 +0,6	2,9 +2,2
34	1,5	3,0 +1,5	5,2 +3,7	2,1 +0,6	1,3 -0,2
35	1,0	3,6 +2,6	2,0 +1,0	1,4 +0,4	1,2 +0,2
36	0,8	1,5 +0,7	1,4 +0,6	1,0 +0,2	3,2 +2,4
37	1,5	2,9 +1,4	2,3 +0,8	1,5 -	3,9 +2,4
38	1,3	2,8 +1,5	3,1 +1,8	1,8 +0,5	2,2 +0,9
39	0,7	1,8 +1,1	1,7 +1,0	0,7 -	1,4 +0,7
40	1,4	3,1 +1,7	1,5 +0,1	1,3 -0,1	2,3 +0,9
41	1,3	1,6 +0,3	1,4 +0,1	- -	- -
42	0,8	2,7 +1,9	1,8 +1,0	2,7 +1,9	2,8 +2,0
43	1,6	3,1 +1,5	2,7 +1,1	2,0 +0,4	2,7 +1,1
44	0,6	3,6 +3,0	1,5 +0,9	1,3 +0,7	1,7 +1,1
M	1,1	2,6	1,5	2,2	1,1
+S	0,4	0,8	0,8	1,0	0,9
n	12	12	12	11	11
p-o- wert	% < 0,001	% < 0,005	% < 0,05	% < 0,001	%

Tabelle E V 16: Triglyceride(TG) in mg % nach
50 µgT/kg u. NaCl-Infusion

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h				
33	88	115 + 27	125 + 37	129 + 41	705 +617				
34	55	92 + 37	83 + 28	102 + 47	110 + 55				
35	85	163 + 78	150 + 65	119 + 34	149 + 64				
36	87	127 + 40	131 + 44	178 + 91	1436 +1349				
37	61	67 + 6	110 + 49	123 + 62	1032 +971				
38	185	291 +106	346 +161	417 +232	1580 +1395				
39	144	224 + 78	181 + 37	153 + 9	363 +219				
40	128	158 + 30	118 - 10	120 - 8	451 +323				
41	195	295 +100	318 +123	249 + 54	686 +491				
42	87	128 + 41	142 + 55	157 + 70	306 +219				
43	90	189 + 99	162 + 72	142 + 52	365 +275				
44	130	153 + 23	174 + 44	148 + 18	452 +322				
M	111	167	55	170	59	170	59	636	525
±S	43	69	33	77	43	83	58	460	448
n	12	12		12		12		12	
p-o- Wert	%	< 0,05	%	< 0,05	%	< 0,05	%	< 0,005	%

Tabelle E V 17: Cholesterin (C) in mg % nach
50 mg ugEt/kg.min und NaCl-Infusion

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
33	73	78	+ 5	68	- 5	72	- 1	128	+55
34	54	66	+12	64	+10	62	+ 8	84	+30
35	72	70	- 2	58	-14	53	-19	71	- 1
36	56	57	+ 1	59	+ 3	54	- 2	124	+68
37	45	44	- 1	42	- 3	30	-15	98	+53
38	42	52	+10	56	+14	58	+16	132	+90
39	34	36	+ 2	30	- 4	34	-	54	+20
40	62	70	+ 8	58	- 4	57	- 5	88	+16
41	37	32	- 5	34	- 3	35	- 2	80	+43
42	40	42	+ 2	48	+ 8	54	+14	108	+68
43	55	52	- 3	54	- 1	47	- 8	102	+47
44	82	74	- 8	48	-34	45	-37	83	+ 1
M	54	56	1,8	52	2,8	50	4,3	96	41
±S	15	15	5,8	11	12	12	14	23	27
n	12	12		12		12		12	
p-o-Wert	no	N.S.	%	N.S.	no	N.S.	%	< 0,001	no

Tabelle F VI 18: Freie Fettsäuren (FFS) in uval/l nach
100 ugEt/kg und NaCl-Infusion

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
45	393	601	+208	739	+346	753	+360	931	+538
46	302	625	+323	499	+197	690	+388	809	+507
47	461	642	+181	666	+205	660	+199	809	+348
48	428	487	+ 59	464	+ 36	333	- 15	595	+167
49	204	333	+129	547	+343	-	-	-	-
50	333	-	-	-	-	-	-	-	-
51	452	642	+190	499	+ 47	476	+ 24	737	+285
52	236	398	+162	473	+237	-	-	-	-
53	426	771	+345	746	+320	808	+382	560	+134
54	410	547	+137	410	-	497	+ 87	-	-
M	364	560	193	560	192	602	199	740	330
<u>+S</u>	91	128	86	118	128	158	176	129	154
n	10	9		9		7		6	
p-o- Wert	%	< 0,01	%	< 0,005	%	< 0,005	%	< 0,001	%

Tabelle F VI 19: Freies Glycerin (FG) in mg % nach
100 µgEt/kg und NaCl-Infusion

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h
45	1,2	3,0 +1,8	3,6 +2,4	2,0 +0,8	3,5 +2,3
46	1,1	3,8 +2,7	3,6 +2,5	3,8 +2,7	1,7 +0,6
47	1,1	1,9 +0,8	1,7 +0,6	1,4 +0,3	1,2 +0,1
48	0,8	1,2 +0,4	1,0 +0,2	1,0 +0,2	1,3 +0,5
49	0,7	2,4 +1,7	5,2 +4,5	-	-
50	0,4	-	-	-	-
51	0,8	2,2 +1,4	2,1 +1,3	2,0 +1,2	2,0 +1,2
52	0,6	1,0 +0,4	0,8 +0,2	-	-
53	1,2	3,3 +2,1	3,1 +1,9	1,1 -0,1	1,0 -0,2
54	1,0	2,0 +1,0	1,0	0,8 -0,2	-
M	0,89	2,31 1,36	2,45 1,7	1,72 0,7	1,78 0,75
±S	0,25	0,87 0,74	1,42 1,4	0,95 0,9	0,83 0,81
n	10	9	9	7	6
p-o- wert	%	< 0,001	% < 0,005	% < 0,05	% < 0,05

Tabelle F VI 20: Triglyceride(TG) in mg % nach
100 µgEt/kg und NaCl-Infusion

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
45	111	-	-	145	+ 34	188	+ 77	796	+685
46	122	228	+106	276	+154	359	+237	360	+238
47	102	170	+ 68	191	+ 89	194	+ 92	270	+168
48	134	168	+ 34	141	+ 7	132	- 2	280	+146
49	106	222	-116	261	+155	-	-	-	-
50	71	-	-	-	-	-	-	-	-
51	105	243	+138	159	+ 54	160	+ 55	415	+310
52	79	103	+ 24	105	+ 26	-	-	-	-
53	139	194	+ 55	168	+ 29	187	+ 48	255	+116
54	66	113	+ 47	132	+ 66	143	+ 77	-	-
M	104	180	74	175	68	195	83	396	277
+S	24	49	39	55	51	71	69	187	193
n	10	8		9		7		6	
p-o- wert	%	< 0,001	%	< 0,005	%	< 0,005	%	< 0,001	%

Tabelle F VI 21: Cholesterin (C) in mg % nach
100 ugEt/kg und NaCl-Infusion

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
45	62	52	-10	54	- 8	52	-10	124	+62
46	104	114	+10	113	+ 9	112	+ 8	101	- 3
47	38	46	+ 8	48	+10	34	- 4	58	+20
48	46	62	+16	51	+ 5	46	-	94	+48
49	70	130	+60	132	+62	-	-	-	-
50	27	-	-	-	-	-	-	-	-
51	68	76	+ 8	76	+ 8	72	+ 4	100	+32
52	90	82	- 8	74	-16	-	-	-	-
53	64	63	- 1	55	- 9	56	- 8	74	+10
54	45	70	+25	60	+15	45	-	-	-
M	64	77	12	74	8	60	1,4	92	28
$\pm$ S	22	26	20	28	21	24	5,9	23	22
n	10	9		9		7		6	
p-o- wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	<0,025	%

Tabelle G VII 22: Freie Fettsäuren (FFS) in uval/l nach
50 ugEt/kg und 25 ug/kg.min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
55	440	426	+ 6	483	+ 43	724	+284	-	-
56	696	568	-128	682	- 14	518	-178	767	+ 71
57	483	447	- 36	731	+248	802	+319	1108	+625
58	220	554	+334	433	+213	341	+121	497	+277
59	256	376	+120	327	+ 71	533	+277	568	+312
60	128	327	+199	433	+305	540	+412	731	+603
61	299	415	+116	374	+ 75	306	+ 7	524	+225
62	665	770	+ 95	469	-196	1113	+448	315	-350
63	385	700	+315	693	+308	273	-112	413	+ 28
64	459	263	-196	379	- 80	636	+177	1131	+672
65	562	503	- 59	340	-222	355	-207	311	-251
66	281	325	+ 44	340	+ 59	435	+154	207	- 74
M	406	473	68	474	68	548	142	597	194
<u>+S</u>	170	147	157	141	171	233	213	295	332
n	12	12		12		12		11	
P-o-Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%
p-Et +NaCl Wert	%	%	<0,025	%	<0,005	%	N.S.	%	N.S.

Tabelle G VII 23: Freies Glycerin (FG) in mg % nach
50 µg/kg u. 25 µg/kg.min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
55	0,7	1,9	+1,2	1,4	+0,7	1,0	+0,3	1,1	+0,4
56	0,8	0,5	-0,3	-	-	-	-	2,5	+1,7
57	0,9	1,5	+0,6	1,6	+0,7	0,3	-0,6	0,8	-0,1
58	0,5	2,4	+1,9	2,2	+1,7	0,9	+0,4	1,0	+0,5
59	0,4	2,4	+2,0	1,5	+1,1	1,3	+0,9	1,1	+0,7
60	0,3	1,7	+1,4	0,5	+0,2	-	-	-	-
61	1,1	2,2	+1,1	1,0	-0,1	1,3	+0,7	3,8	+2,7
62	1,8	4,0	+2,2	2,2	+0,4	2,0	+0,2	0,8	-1,2
63	1,5	3,8	+2,3	1,7	+0,2	0,5	-1,0	0,8	-0,7
64	0,6	6,1	+5,5	5,5	+4,9	1,5	+0,9	1,6	+1,0
65	0,5	0,8	+0,3	1,0	+0,5	0,6	+0,1	0,6	+0,1
66	0,6	1,5	+0,9	1,2	+0,6	1,1	+0,5	0,8	+0,2
M	0,8	2,4	1,6	1,7	1,0	1,1	0,24	1,35	0,5
$\pm$ S	0,4	1,5	1,4	1,2	1,3	0,5	0,59	0,9	1,0
n	12	12		11		10		11	
p-o-Wert	%	< 0,005	%	< 0,001	%	N.S.	%	N.S.	%
M aus	1,1	2,6	1,5	2,2	1,1	1,6	0,5	2,4	1,3

Tabelle 50 Et/kg + NaCl

Tabelle G VII 24: Triglyceride (TG) in mg % nach
50 ugEt/kg u. 25 ug/kg.min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
55	88	76	-12	47	-41	43	-45	108	+ 20
56	94	108	+14	113	+19	95	+ 1	256	+162
57	67	86	+19	88	+21	106	+39	530	+463
58	41	69	+28	69	+28	44	+ 3	66	+ 25
59	53	71	+18	42	-11	35	-18	108	+ 55
60	92	116	+24	127	+35	135	+43	249	+157
61	110	158	+48	170	+60	143	+33	745	+635
62	134	207	+73	-	-	131	- 3	275	+141
63	76	60	-16	55	-21	52	-24	124	+ 48
64	69	83	+14	83	+14	76	+ 7	79	+ 10
65	112	115	+ 3	62	-50	60	-52	111	- 1
66	83	104	+21	83	-	82	- 1	119	+ 36
M	85	104	19	91	5	84	1,4	230	146
+S	25	40	23	50	32	37	29	199	192
n	12	12		11		12		12	
p-o- Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	< 0,025	%
p-Et +NaCl Wert	%	%	< 0,01	%	< 0,005	%	< 0,01	%	< 0,02

Tabelle G VII 25: Cholesterin (C) in mg % nach
50 ugEt/kg u. 25 ug/kg.min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
55	62	65	+ 3	43	-19	46	-16	108	+ 46
56	78	65	-13	61	-17	66	-12	112	+ 34
57	78	85	+ 7	69	- 9	98	+20	228	+150
58	53	62	+ 9	40	-13	41	-12	67	+ 14
59	42	48	+ 6	36	- 6	44	+ 2	96	+ 54
60	48	72	+24	62	-14	70	+22	118	+ 70
61	59	50	- 9	43	-16	48	-11	140	+ 81
62	30	30	-	31	+ 1	32	+ 2	42	+ 12
63	42	38	- 4	32	-10	28	-14	64	+ 22
64	47	71	+24	48	+ 1	77	+30	173	+126
65	40	30	-10	21	-19	30	-10	63	+ 23
66	66	52	-14	52	-14	50	-16	76	+ 10
M	54	56	1,9	45	11	53	1,2	107	54
+S	14,5	17	12	14	6,6	20	16	51	44
n	12	12		12		12		12	
p-o- Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	<0,005	%

Tabelle H VIII 26: Frei Fettsäuren (FFS) in uval/l nach
100 ugEt/kg u.25 ug/kg·min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h
67	373	398 + 25	323 - 50	348 - 25	1082 +709
68	908	535 -373	398 -510	435 -473	1107 +199
69	236	460 +224	336 +100	435 +199	712 +476
70	756	610 -146	836 + 80	595 -161	567 -189
71	911	859 - 52	567 -344	487 -424	530 -381
72	642	457 -185	642 -	737 + 45	809 +167
73	737	464 -273	690 - 47	737 -	- -
74	880	523 -357	666 -214	261 -619	785 - 95
75	704	656 - 48	618 - 86	618 - 86	571 -133
76	380	285 - 95	404 + 24	309 - 71	404 + 24
77	642	452 -190	464 -178	368 -274	547 - 95
M	652	518 134	540 111	485 167	711 68
+S	230	151 165	166 178	166 241	251 511
n	11	11	11	11	10
p-o- Wert	%	N.S.	%	N.S.	%

Tabelle H VIII 27: Freies Glycerin (FG) in mg % nach
100 µgEt/kg u. 25 µg/kg.min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h
67	1,6	5,4 +3,8	4,3 +2,7	1,7 +0,1	1,4 -0,2
68	0,8	3,2 +2,4	2,8 +2,0	1,8 +1,0	2,1 +1,3
69	0,6	1,7 +1,1	1,4 +0,8	0,8 +0,2	- -
70	1,6	4,2 +2,6	3,8 +2,2	1,7 +0,1	1,7 +0,1
71	2,0	2,5 +0,5	1,7 -0,3	1,2 -0,8	1,7 -0,3
72	1,6	2,2 +0,6	4,5 +2,9	3,5 +1,9	1,2 -0,4
73	1,3	4,3 +3,0	4,6 +3,3	2,4 +1,1	- -
74	1,6	3,2 +1,6	2,2 +0,6	1,3 -0,3	1,6 -
75	1,1	5,2 +4,1	3,8 +2,7	2,1 +1,0	2,4 +1,3
76	0,6	0,8 +0,2	0,9 +0,3	0,6 -	0,7 +0,1
77	0,6	2,3 +1,7	2,9 +2,3	1,6 +1,0	2,0 +1,4
M	1,2	3,2	2,0	3,0	1,8
±S	0,5	1,5	1,3	1,3	0,8
n	11	11	11	11	9
p-o- wert	% <0,001	% <0,001	% N.S.	% N.S.	%

Tabelle H VIII 28: Triglyceride(TG) in mg % nach
100 µgEt/kg u. 25 µg/kg·min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
67	60	42	-18	34	-26	49	- 11	137	+ 77
68	124	177	+53	171	+47	162	+38	262	+138
69	107	97	-10	62	-45	68	- 39	-	-
70	135	157	+22	133	- 2	125	- 10	447	+312
71	97	89	- 8	87	-10	83	- 14	437	+340
72	117	186	+69	164	+47	249	+132	224	+107
73	110	109	- 1	144	+34	175	+ 65	-	-
74	107	101	- 6	72	-35	72	- 35	202	+ 95
75	122	185	+63	218	+96	244	+122	307	+185
76	154	134	-20	95	-59	107	- 47	219	+ 64
77	107	165	+58	132	+25	107	-	235	+128
M	113	131	18	119	7	131	18	274	161
+S	24	47	34	55	45	69	60	105	95
n	11	11		11		11		9	
p-o- wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	<0,001	%
p-ET +NaCl	%	%	< 0,01	%	%	< 0,02	%	N.S.	% N.S.

Tabelle H VIII 29: Cholesterin (C) in mg % nach
100 µgEt/kg u. 25 µg/kg·min Orciprenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
67	25	28	+ 3	19	- 6	21	- 4	41	+16
68	43	41	- 2	39	- 4	32	- 9	66	+23
69	43	48	+ 5	33	-10	27	-16	-	-
70	108	131	+23	102	- 6	98	-10	124	+16
71	74	70	- 4	60	-14	52	-22	125	+51
72	63	-	-	-	-	-	-	128	+65
73	80	75	- 5	74	- 6	74	- 6	-	-
74	59	50	- 9	36	-23	37	-22	78	+19
75	106	120	+14	118	+12	120	+14	138	+32
76	52	52	-	50	- 2	48	- 4	60	+ 8
77	38	42	+ 4	36	- 2	46	+ 8	96	+58
M	63	66	2,9	57	6	56	7	95	32
<u>+S</u>	28	34	9	32	8	32	11	35	20
n	11	10		10		10		9	
p-o-Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	<0,05	%

Tabelle I IX 30: Freie Fettsäuren (FFS) in uval/l nach
50 ug/kg ET u. 2,5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h
78	170	408 +238	333 +163	231 + 61	591 + 421
79	408	401 - 7	490 + 82	388 - 20	796 + 388
80	329	497 +168	413 + 84	378 + 49	483 + 154
81	140	739 +569	693 +453	448 +308	490 + 350
82	224	420 +196	903 +679	1589 +1365	245 + 21
83	259	413 +154	434 +175	574 +315	322 + 63
84	177	- -	382 +205	- -	1240 +1063
85	731	778 + 47	636 - 95	606 -125	1702 + 971
86	399	695 +296	636 +237	621 +222	1228 + 829
87	235	350 +115	504 +269	728 +493	- -
88	510	518 + 8	761 +251	- -	- -
89	275	365 + 90	721 +446	- -	- -
90	217	365 +148	- -	- -	- -
91	168	- -	- -	- -	- -
92	210	355 +145	210 %	334 +124	- -
M	297	484 167	576 227	590 279	789 473
±S	153	148 142	168 198	363 401	467 368
n	15	13	13	10	9
p-o- Wert	%	< 0,005 %	< 0,001 %	< 0,02 %	< 0,005 %
p-Et und Orciprenalin	%	N.S.	% N.S.	% N.S.	% N.S.

Tabelle I IX 31: Freies Glycerin (FG) in mg % nach
50 ugEt/kg u. 2,5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
80	1,1	2,8	+1,7	2,7	+1,6	2,3	+1,2	2,5	+1,4
81	0,3	3,6	+3,3	2,7	+2,4	1,5	+1,2	2,5	+2,2
82	0,8	1,6	+0,8	1,3	+0,5	3,4	+2,6	1,7	+0,9
83	0,7	2,0	+1,3	1,5	+0,8	1,8	+1,1	1,0	+0,3
84	0,7	1,5	+0,8	1,6	+0,9	3,3	+2,6	1,4	+0,7
85	1,1	2,6	+1,5	1,8	+0,7	1,1	-	1,3	+0,2
86	2,0	1,8	-0,2	2,5	+0,5	1,8	-0,2	1,1	-0,9
87	1,4	2,0	+0,6	2,4	+1,0	-	-	-	-
92	1,1	1,7	+0,6	1,0	-0,1	1,6	+0,5	-	-
M	1,0	2,3	1,15	1,9	0,92	2,1	1,12	1,6	0,66
±S	0,47	0,65	0,93	0,60	0,68	0,78	0,98	0,58	0,90
n	9	9		9		8		7	
p-o- wert	%	< 0,001	%	< 0,005	%	< 0,005	%	< 0,025	%
p-Et und Orciprenalin	%	%	N.S.	%	N.S.	%	0,05	%	N.S.

Tabelle I IX 32: Triglyceride(TG) in mg % nach
50 ug Et/kg u. 2,5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h
78	144	235 + 91	273 +129	160 + 16	849 +705
79	82	123 + 41	135 + 53	119 + 37	1399 +1317
80	187	256 + 69	209 + 22	264 + 77	1296 +1109
81	120	267 +147	200 + 80	155 + 35	654 +534
82	134	245 +111	217 + 83	240 +106	304 +170
83	69	113 + 44	108 + 29	275 +206	641 +572
84	78	- -	- -	- -	892 +814
85	131	154 + 23	- -	118 - 13	676 +545
86	185	322 +137	330 +145	262 + 77	952 +767
87	156	339 +183	335 +179	318 +162	- -
88	170	273 +103	311 +141	- -	- -
89	128	188 + 60	232 +104	- -	- -
90	142	219 + 77	- -	- -	- -
91	78	- -	- -	- -	- -
92	103	127 + 24	137 + 34	178 +75	- -
M	127	220 85	226 92	209 78	851 726
+S	37	72 47	76 50	68 63	320 318
n	15	13 11	10 9		
p-o-Wert	%	< 0,001	% < 0,001	% < 0,005	% < 0,001
p-Et und Orciprenalin	%	% < 0,001	% < 0,001	% < 0,005	% < 0,001

Tabelle I IX 33: Cholesterin (C) in mg % nach
50 ugEt/kg u. 2,5 ug/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
78	47	55	+ 8	53	+ 6	47	-	155	+108
79	35	30	- 5	27	- 8	31	- 4	170	+135
80	73	65	- 8	58	-15	54	-19	94	+ 21
81	36	28	- 8	27	- 9	32	- 4	68	+ 32
82	64	61	- 3	74	+10	78	+14	84	+ 20
83	52	57	+ 5	50	- 2	45	- 7	92	+ 40
84	57	46	-11	64	+ 7	52	- 5	155	+ 98
85	59	56	- 3	52	- 7	52	- 7	114	+ 55
86	64	66	- 2	63	- 1	68	+ 4	151	+ 87
87	47	53	+ 6	46	- 1	48	+ 1	-	-
88	53	60	+ 7	72	+19	-	-	-	-
89	51	60	+ 9	64	+13	-	-	-	-
90	37	53	+16	-	-	-	-	-	-
91	34	-	-	-	-	-	-	-	-
92	52	64	+12	62	+10	60	+ 8	-	-
M	51	54	1,64	55	1,7	52	0,5	120	66
±S	11,3	11,4	8,0	14,2	9,6	13,2	8,5	36	39,6
n	15	14	13		11		9		
p-o- Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	< 0,001	%
p-Et und Orciprenalin	%	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.

Tabelle J X 34: Freie Fettsäuren (FFS) in uval/l nach
100 ugEt/kg u. 2,5 ug/kg.min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h				
93	410	801 +391	1181 +771	833 +423	- -				
94	263	435 +172	372 +109	501 +283	530 +267				
95	360	750 +390	667 +207	845 +485	- -				
96	240	386 +146	429 +189	544 +304	- -				
97	190	616 +426	573 +303	874 +684	680 +490				
98	236	687 +451	501 +265	702 +466	- -				
99	350	487 +137	- -	- -	- -				
100	298	535 +237	298 -	- -	- -				
M	293	587	294	574	289	717	434	605	379
±S	75	151	125	295	229	162	142	106	112
n	8	8	7	6	2				
p-o-wert	% < 0,001	% < 0,025	% < 0,001	% < 0,001	%				
p-ET und Orciprenalin	%	% < 0,05	% N.S.	% < 0,05	% N.S.				

Tabelle J X 35: Freies Glycerin in mg % nach
100 µg Et/kg u. 2,5 µg/kg·min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
93	1,8	4,4	+2,6	5,4	+3,6	3,7	+1,9	-	-
94	0,8	1,7	+0,9	2,0	+1,2	1,9	+1,1	1,3	+0,5
95	1,5	3,2	+1,7	5,0	+3,5	3,8	+2,3	-	-
96	2,0	2,4	+0,4	4,2	+2,2	4,7	+2,7	-	-
97	1,0	3,0	+2,0	1,7	+0,7	1,8	+0,8	1,4	+0,4
98	1,5	3,1	+1,6	2,4	+0,9	3,6	+2,1	-	-
99	1,6	3,3	+1,7	-	-	-	-	-	-
100	0,8	3,8	+3,0	2,5	+1,7	-	-	-	-
M	1,6	3,1	1,74	3,3	1,9	3,2	1,8	1,3	0,5
<u>±S</u>	0,6	0,6	0,78	1,5	1,1	1,1	0,7	0,07	0,05
n	8	8		7		6		2	
p-o- Wert	%	< 0,001	%	< 0,02	%	< 0,005	%	N.S.	%
p-Et und Orciprenalin	%	%	N.S.	%	N.S.	%	< 0,005	%	N.S.

Tabelle J X 36: Triglyceride(TG) in mg % nach
100 µgEt/kg u. 2,5 µg/kg.min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h	4 h	6 h	24 h				
93	96	146 + 50	118 + 20	124 + 28	- -				
94	115	257 +142	226 +111	179 + 64	252 +137				
95	136	267 +131	338 +202	454 +318	- -				
96	75	147 + 72	185 +110	257 +182	- -				
97	152	235 + 83	257 +105	322 +170	250 + 98				
98	145	309 +164	317 +172	323 +178	- -				
99	107	156 + 49	- -	- -	- -				
100	96	133 + 37	98 + 2	- -	- -				
M	115	206	91	220	103	277	157	251	116
$\pm$ S	27	68	45	92	67	117	93	1,4	19
n	8	8	7	6	2				
p-o-wert	% < 0,005	% < 0,01	% < 0,005	% < 0,001	%				
p-Et und Orciprenalin	%	% < 0,005	% < 0,005	% < 0,005	%	N.S.			

Tabelle J X 37: Cholesterin (C) in mg % nach
100 ug Et/kg u. 2,5 ug/kg.min Noradrenalin

Tier Nr.	0 h	2 h		4 h		6 h		24 h	
93	27	44	+17	30	+ 3	43	+16	-	-
94	67	68	+ 1	62	- 5	52	-15	80	+13
95	84	102	+18	88	+ 4	120	-	-	-
96	118	122	+ 4	112	- 6	128	+10	-	-
97	86	92	+ 6	75	-11	78	- 8	92	+ 6
98	94	117	+23	102	+ 8	117	+23	-	-
99	72	84	+12	-	-	-	-	-	-
100	44	37	- 7	31	-13	-	-	-	-
M	74	83	9,3	71	2,9	89	5,2	86	9,5
+S	29	32	9,4	32	7,4	37	14	8,4	3,5
n	8	8		7		6		2	
p-o-Wert	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%
p-Et und Orciprenalin	%	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.	%	N.S.

6. DISKUSSION

Entgegen der Vorstellung früherer Autoren (35) kommt dem Fettgewebe als Energiespeicher und mehr noch als Energiequelle eine zentrale Bedeutung zu und es hat sich gezeigt, daß Einflüsse auf den Stoffwechsel mit Änderungen der Serumfette als Hauptenergieträger einhergehen (4, 89).

Während normalerweise assimilatorische und dissimilatorische Prozesse durch hormonale, nervale und metabolische Faktoren in einem dynamischen Gleichgewicht stehen, kommt es nach Endotoxin zu einer Steigerung des gesamten Stoffwechsels im Sinne einer katabolen Stoffwechsellage (93).

Letztlich interessiert, ob die gesteigerte Lipolyse lediglich Ausdruck einer erhöhten Stoffwechselaktivität ist oder ob sie einen wichtigen Faktor in der Pathogenese des Endotoxinschocks darstellt.

Bevor näher auf die hier erhobenen Befunde eingegangen wird, sei kurz an den Mechanismus der Fettmobilisation erinnert.

Einen ersten Hinweis verdanken wir BOEKE (6) der schon 1933 nachweisen konnte, daß das Fettgewebe sympathisch innerviert wird. CORRELL (19) konnte durch elektrische Reizung der sympathischen Nerven des Fettgewebes *in vitro* einen Anstieg der freien Fettsäuren erzielen und als Noradrenalin-Effekt erklären.

In gutem Einklang zu der Vorstellung, daß die Hyperlipacidämie und Hyperlipämie Folgen einer Aktivierung des sympathico-adrenalen Systems und damit katecholaminbedingt sind, stehen Untersuchungen von RIZACK (74) und VAUGHAN (90). Sie konnten zeigen, daß das Ausmaß der Lipolyse von der Aktivität der Triglyceridlipase bestimmt wird. Diese ist das für den Abbau geschwindigkeitsbestimmende Enzym und unterliegt hormonalen Einflüssen, unter anderem dem von Katecholaminen.

Werden im Fettgewebe die Sympathikusstoffe Adrenalin oder Noradrenalin freigesetzt, so aktivieren sie die in der Zellmembran der Fettzelle lokalisierte Adenylcyclase (53), die dann unter vermehrter Bildung des zyklischen Nukleotids 3-5-AMP die Aktivität der Triglyceridlipase erhöht (75).

Die weitere Spaltung bis zum Glycerin und Fettsäuren erfolgt durch nicht stimulierbare Di- bzw. Monoglyceridlipasen.

BUTCHER und SUTHERLAND (15) konnten nachweisen, daß die Adenylcyclase sehr empfindlich auf Sympathomimetika reagiert; schon nach wenigen Minuten ist das intrazelluläre zyklische 3-5 -AMP signifikant erhöht. Es besteht eine strenge Korrelation zwischen Lipolyse und AMP-Spiegel. SPINK et al. (85) fanden kurz nach Endotoxin signifikant erhöhte Katecholaminspiegel im Blut. Damit im Einklang stehen die Untersuchungen von SCHMAHL et al. (81); sie konnten die Hyperlipämie nach Endotoxin durch Reserpin, das zu einer Entspeicherung der Katecholamine führt, vollständig unterdrücken.

Gestützt auf diese Befunde läßt sich die Lipidmobilisation als Folge einer erhöhten sympathischen Aktivität verstehen, wobei sich das Fettgewebe biochemisch und funktionell wie ein sympathisch innerviertes Organ (49) verhält. CARLSON (16) konnte durch Infusion von Katecholaminen ähnliche Fettstoffwechselveränderungen beim Hund hervorrufen, wie sie nach Endotoxin beim Kaninchen auftreten.

Es kann deshalb als erwiesen gelten, daß das Endotoxin über eine Aktivierung des Sympathikus (50) zu einer ausgeprägten Lipolyse führt, die zunächst am Anstieg der freien Fettsäuren und des freien Glycerins zu erkennen ist. Die freien Fettsäuren stellen eine hochaktive Fraktion der Plasmalipide dar (22, 23, 37, 60) und weisen mit einer Halbwertszeit von 2 - 4 Minuten den größten Umsatz aller Serumfette auf (16). Im Nüchternzustand decken sie bis 90 % des

Energiebedarfs und stammen ausschließlich aus dem Fettgewebe, wo sie als Triglyceride gespeichert waren (54). Durch Bestimmung des freien Glycerins läßt sich das Ausmaß der Lipolyse am ehesten erfassen, da es infolge des Fehlens von Glycerokinase im Fettgewebe nicht zur Reveresterung von Fettsäuren herangezogen werden kann. Dagegen können die freien Fettsäuren am Ort der Spaltung im Fettgewebe sowie in der Leber erneut verestert oder zwecks Bereitstellung von Energie abgebaut werden. Werden freie Fettsäuren in der Leber zu Triglyceriden verestert und in Lipoproteine inkorporiert, so ist zeitlich verzögert ein Anstieg der Prae- β - oder "very-low-density" Lipoproteine zu beobachten, die als Vehikel der endogenen Plasmalipide dienen.

Ausgehend von der Tatsache, daß die Triglyceridlipase katecholaminstimulierbar ist, interessiert uns die Frage, ob die Katecholaminwirkung auf das Fettgewebe mit der Rezeptoren-Theorie von AHLQUIST (1) zu korrelieren ist.

Nach bisher vorliegenden Befunden anderer Autoren werden sowohl die Alpha-Rezeptoren (3) als auch die Beta-Rezeptoren (72) als Vermittler der sympathischen Wirkung diskutiert; nach Vorstellung von WENKE et al. (94) soll die Lipolyse durch Gamma-Rezeptoren vermittelt werden. Nach den hier vorliegenden Befunden läßt sich bei Kaninchen nach Infusion des Beta-Stimulators Orciprenalin wie auch nach Infusion des Alpha-Stimulators Noradrenalin eine Lipolysesteigerung beobachten. Dabei erweist sich das Noradrenalin in Übereinstimmung mit den Befunden anderer Untersucher als lipolytisch wirksamere Substanz (88, 95). Dennoch scheint es nicht statthaft, Veränderungen im Stoffwechsel einem bestimmten Rezeptor-Typ zuzuordnen.

Nach Untersuchungen von HOLTZ et al. (49), EPSTEIN und BRAUNWALD (27) sowie BURNS et al. (14) lassen

sich die adrenergenen Wirkungen auf den Stoffwechsel nicht immer auf der Basis Alpha- und Beta-mimetischer Effekte erklären. Fragt man nach dem Angriffspunkt von Orciprenalin und Noradrenalin im lipolytischen System, so wird man neben einem möglichen direkten Einfluß auf das Fettgewebe die Steuerung der Lipolyse durch das adrenergisch-medullare (7) oder noradrenergisch-nervale System (88) diskutieren müssen.

Die erhebliche Unruhe und Dyspnoe der Tiere, die besonders während der Noradrenalininfusion zu beobachten war, steht in gutem Einklang zu den Befunden anderer Autoren (28, 31, 32), die mit Adrenalin oder Noradrenalin-Infusion experimentell einen Schock auslösen konnten.

Im Rahmen von Stress-Situationen unterschiedlicher Genese (40, 50, 9, 87) und im Schock soll die Lipidmobilisation primär durch eine vermehrte Freisetzung von Noradrenalin bedingt sein.

Angesichts des im Sinne eines Stress veränderten Allgemeinzustandes der Kaninchen muß man die FFS-Mobilisation nach Orciprenalin- und Noradrenalin-Infusion in erster Linie als Ausdruck einer erhöhten Aktivität des noradrenergisch-nervalen Systems deuten. Die Bedeutung der Katecholamine im ET-Schock ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Sie zählen mit den Plasmakininen und dem Histamin zu den wichtigsten Mediatoren der hämodynamischen Veränderungen im Schockgeschehen. Die nach Endotoxin erhöht gefundenen Histamin- und Serotoninspiegel im Blut sollen durch peripheren Angriff und erhöhte Gefäßdurchlässigkeit die initiale Hypotension verursachen, die der Organismus mit einer erhöhten Katecholaminausschüttung zu kompensieren versucht. (47, 86, 79, 25).

Der Anstieg der endogenen Katecholamine kann deshalb als physiologischer Kompensationsversuch der initialen Kreislaufveränderungen nach ET gewertet werden. Wird diese Kompensation durch vorherige

Applikation von Reserpin blockiert, so erliegen schon viele Tiere der Hypotension in der Frühphase (81). Es hat sich heute allgemein die Vorstellung durchgesetzt, daß nicht die Noxe direkt zur Manifestation des Schocks führt, sondern vielmehr Wirkstoffe freisetzt, die ihrerseits Kreislaufveränderungen im Sinne eines Schocks hervorrufen. Deshalb ist die Reversibilität der Kreislaufschädigung das Hauptproblem im Schock. Die Normalisierung der Störungen der Mikrozirkulation mit dem Ziel der Wiederherstellung der Wechselbeziehung zwischen Blut und Gewebe ist die "conditio sine qua non" für das Überleben der Tiere. In den hier durchgeführten Experimenten wird die therapeutische Beeinflußbarkeit des Endotoxinschocks - gemessen an den Serumlipiden, klinischem Verlauf und Letalität - durch Flüssigkeitsersatztherapie, Orciprenalin und Noradrenalininfusion untersucht. In zwei Versuchsreihen wurde einmal 50 µg und einmal 100 µg/kg Endotoxin injiziert. Anschließend wurde die gleiche Menge NaCl infundiert. Die Serumlipide wurden in allen gemessenen Zeitabständen erhöht aufgefunden; nach 100 µg/kg Endotoxin starben 4 von 10 Tieren innerhalb von 24 Stunden. Die hohen Serumlipidwerte stellen möglicherweise einen bedeutenden Faktor in der Pathogenese des Endotoxinschocks dar. HUTH et al. (51, 52) konnten die Bedeutung der Hyperlipämie nach Endotoxin durch folgendes Experiment eindrucksvoll nachweisen. Während sich durch eine einmalige, nicht letale Endotoxinmenge nur leichte Gerinnungsveränderungen auslösen ließen, führte die Kombination mit einer Fettinfusion zum Vollbild einer Verbrauchskoagulopathie und zum Tod der Tiere. Die bei der Obduktion häufig beobachteten Blutungen unter die Nierenkapsel und die hämorrhagischen Infarkte der Lungen können in diesem Sinne als Folgen einer Verbrauchskoagulopathie gedeutet werden.

Auch nach den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen scheint heute gesichert zu sein, daß eine Hyperlipämie, wodurch sie auch immer ausgelöst sein mag, eine Hyperkoagulolabilität bedingen kann (34, 56, 57). Dabei gelten die Phosphatide (41) und die in dieser Untersuchungsreihe generell signifikant erhöhten FFS als besonders gerinnungswirksam (48, 18).

Darüber hinaus könnten die Blutfette über eine Hemmung der Fibrinolyse (17) und erhöhte Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten (8) den Ausgang des Endotoxinschocks entscheidend beeinflussen.

Ferner möchten wir in Anbetracht der Korrelation zwischen hohen Serumlipidwerten und der Intensität und Progression des Schockverlaufs die Möglichkeit einer funktionellen Wechselbeziehung zwischen Blutfetten und RES-Funktion erörtern.

Aus den Arbeiten von ZWEIFACH (98) und FINE (29) ist bekannt, welche zentrale Bedeutung dem RES im ET-Schock zukommt und wie sehr eine mangelnde RES-Funktion die Prognose trübt. Ein Funktionsverlust des RES oder gar dessen Blockade gehen regelmäßig mit einer stark verminderten Schockresistenz einher, wie es ALTURA und HERSHEY (2) am Abfall der Tusche-Clearance des RES demonstrieren konnten.

Nach den Untersuchungen von HUTH et al. (51) und RIGGI (73), der eine Einschränkung der RES-Funktion nach Fettinfusion beschrieb, scheinen hohe Serumfettwerte die Phagocytosekapazität des RES zu senken und damit die Schocktoleranz zu vermindern. Folglich können evtl. weniger Gerinnungsprodukte, wie z.B. aktivierte Gerinnungsfaktoren aus der Zirkulation heraus geklärt werden (84); dadurch kann die intravasale Gerinnung gefördert oder in Gang gehalten werden.

Durch Blockade des RES-Systems konnten bereits nach einmaliger Endotoxingabe eine intravasale Gerinnung und Organschäden beobachtet werden, was sich bei in-

taktem RES nicht findet (5).

Man könnte sich jedenfalls vorstellen, daß die stark erhöhten Serumlipidwerte direkt über eine Aktivierung der Gerinnung und indirekt über eine Funktionsminderung des RES für den schweren klinischen Verlauf und Tod einiger Tiere mit verantwortlich sind.

In zwei weiteren Versuchsserien wurde das Verhalten der Serumlipide nach kombinierter intravenöser Gabe von Endotoxin und Orciprenalin untersucht. Dabei fällt die geringe Lipolyse-Stimulation auf, die freien Fettsäuren wurden nach ET und Orciprenalin zu keiner Zeit erhöht gefunden, nur das freie Glycerin war nach 2 und 4 Stunden, die Triglyceride und das Cholesterin nach 24 Stunden erhöht.

Ein Vergleich der Anstiege ($M\Delta$) der Serumlipide mit denen nach ET und Kochsalzinfusion zeigt, daß der Anstieg der freien Fettsäuren und besonders der Triglyceride nach ET und Orciprenalin signifikant niedriger ist.

Nur 1 von 11 Tieren starb innerhalb von 24 Stunden. Das vergleichsweise geringe Ausmaß der Lipolyse nach ET und Orciprenalin überrascht, und die Deutung dieses Befundes muß schwer fallen, wenn man ihn als direkten Einfluß der Beta-Rezeptoren-Stimulation auf das Fettgewebe verstehen wollte. Vielmehr wird man eine indirekte Wirkung des Orciprenalins diskutieren müssen. Wir möchten auf die experimentellen Untersuchungen von MARCHETTI et al. (62) und GLAVIANO (36) verweisen, die bei Hunden die Aufnahme von freien Fettsäuren durch das Myokard untersuchten. Sie konnten zeigen, daß normalerweise etwa 46 % der im arteriellen Blut vorhandenen freien Fettsäuren vom Herzen verbraucht werden. Nach Gabe eines Beta-Rezeptorenblockers war der Verbrauch der FFS - unabhängig von haemodynamischen Veränderungen und O_2 -Angebot - um 40 % reduziert. Die Autoren disku-

tieren einen spezifischen adrenergen Mechanismus, der die myokardiale Utilisation freier Fettsäuren ermöglicht und in noch ungeklärter Weise an die Funktion der Beta-Rezeptoren gebunden zu sein scheint.

Da die Kaninchen während der Versuchsdauer keinerlei Nahrung zu sich nahmen und die Energieversorgung im Nüchternzustand vorwiegend durch die Oxidation freier Fettsäuren aufrechterhalten wird, besteht möglicherweise ein enger Zusammenhang zwischen erniedrigtem Serumlipidspiegel und gesteigerter Utilisation. Diese unter Orciprenalin zu vermutende erhöhte FFS-Utilisation könnte auch durch die verbesserte Mikrozirkulation erklärt werden. Stoffwechsel, Haemostase und Mikrozirkulation bilden im Schockgeschehen eine Funktionseinheit (10, 21).

Die positiv inotrope und gefäßdilatierende Wirkung des Orciprenalin führt zu einem Anstieg der Kontraktionskraft des Herzmuskels und zur Senkung des im Schock meist erhöhten peripheren Widerstandes, die venösen Pools entleeren sich, die Kapillarstase wird verhindert (64).

Wie Untersuchungen von PALMERIO et al. (71) zeigten, wird durch Applikation beta-adrenerger Medikamente der Blutzufuß zum RES von Leber und Milz begünstigt und damit die Elimination des injizierten Endotoxins ermöglicht.

Betrachten wir nun das Behandlungsergebnis nach kombinierter Gabe von ET und Noradrenalin, so scheint das Noradrenalin die schlechteste Beeinflussung des Schockverlaufs zu bewirken.

Die Lipolyse und die Letalität erreichten in dieser Untersuchungsreihe ein Höchstmaß. Besonderes Interesse verdienen die Nierenrinden-Nekrosen, die in zwei Fällen zu beobachten waren und normalerweise nicht nach einer einmaligen Endotoxininjektion auftreten.

Die Nierenrindennekrosen, deren Auftreten nach den Vorstellungen von MC KAY und MÜLLER-BERGHAUS (63) das Zusammenwirken dreier Faktoren erfordert, mögen am ehesten die Bedeutung des Noradrenalin erhellern. Denn Thromben entstehen in den Glomerulumkapillaren über eine Aktivierung der Gerinnung, Hemmung der Fibrinolyse und haemodynamische Veränderungen der Mikrozirkulation. Die hier vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß darüber hinaus auch Stoffwechselveränderungen nach Applikation von ET und Noradrenalin auftreten, die von pathogenetischer Bedeutung sein könnten. Für die Tatsache, daß die Fibrinthromben und Organnekrosen die Niere betreffen, hat MÜLLER-BERGHAUS einen Lokalisationsfaktor verantwortlich gemacht (65, 66). Einmal konnte er bei Versuchen an schwangeren Ratten zeigen, daß Fibrinablagerungen in der Niere durch Alpha-Rezeptorenblockade verhindert werden können; (65) bei Kaninchen konnte er eine Verbrauchskoagulopathie durch Aktivierung des HAGEMAN-Faktors, Hemmung der Fibrinolyse durch Epsilonaminocaprinsäure und die Lokalisation des Fibrins in den Glomerulumkapillaren durch Noradrenalin auslösen (63). Bei Fehlen einer dieser drei Substanzen konnten keine Fibringerinnsel in den Glomerulumkapillaren nachgewiesen werden. Der in dieser Versuchsreihe erzielte Befund einer Verbrauchskoagulopathie entspricht dem von MÜLLER-BERGHAUS, der ebenfalls eine einmalige Endotoxininjektion mit einer mehrstündigen Noradrenalininfusion kombinierte. Als Angriffspunkt des Alpha-Stimulators Noradrenalin kann zweierlei diskutiert werden. Die höheren Blutfettwerte können über die bereits erwähnten Mechanismen die Blutgerinnung die die Funktion des RES beeinträchtigen. Hinzu kommt die Vasokonstriktion der Gefäßperipherie, die nach Untersuchungen von ROSENBERG et al. (78) zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes auf das Dreifache führen kann, die erhebliche Störung der Mikrozirkulation und Stase.

Für die Schockgenese interessant ist ferner die Beobachtung von BRAASCH (12, 13), daß die Erythrozyten unter dem Einfluß von freien Fettsäuren oder Noradrenalin in die Stechapfelform übergehen und infolge einer Viskositätszunahme Kapillaren blockieren können. Es wird somit verständlich, daß Noradrenalin im Zusammenwirken mit Endotoxin jene Voraussetzungen schafft, die das Entstehen von Nierenrindennekrosen ermöglichen.

Verwiesen sei noch auf die Untersuchungen von HINSHAW et al. (45, 46), der an Hunden in vivo wie auch an einem Herz-Lungen-Nieren-Präparat nachweisen konnte, daß das Ausmaß der Nierenschädigung direkt der Endotoxinmenge und dem Grad der Minderdurchblutung der Niere entspricht.

Die Noradrenalininfusion vermag beim ET-Schock wohl den System-Blutdruck auf annähernd normalem Niveau zu halten (92); es läßt sich jedoch keine Zunahme der peripheren Zirkulation und der Nierendurchblutung erzielen. Nach Ansicht anderer Autoren (77, 30) führt Noradrenalin zusätzlich zu einer Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens und somit zu einer weiteren Herabsetzung der mangelhaften Durchblutung weiter Körperregionen, wodurch der Schockverlauf deletär werden kann. Es liegen zahlreiche Befunde vor (61, 67, 68, 91, 96, 97), daß die Schockletalität eindeutig gesenkt werden kann, wenn es gelingt, die Vasokonstriktion zu vermindern oder gar eine Vasodilatation zu erzeugen.

Wir möchten in Übereinstimmung damit und auf Grund der eigenen Untersuchungen zu dem Schluß kommen, daß Noradrenalin den ET-Schock bei Kaninchen besonders schwer gestalten kann und als therapeutisches Mittel abzulehnen ist.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von der bekannten Tatsache, daß die Aktivierung des sympathiko-adrenalen Systems mit einer steigenden katecholamin-induzierten Lipolyse einen bedeutenden Faktor für die Veränderungen der Blutfette nach Endotoxin darstellen, wurde der Einfluß von Noradrenalin (Alpha-Rezeptoren-Stimulator) und Orciprenalin (Beta-Rezeptoren-Stimulator) auf die endotoxin-induzierten Fettstoffwechselveränderungen untersucht. Die Versuche wurden an Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 1,5 und 2,5 kg durchgeführt. In Lokalanästhesie wurde ein PVC-Katheter über eine Ohrvene in den rechten Ventrikel oder die Vena cava superior gelegt. Am nächsten Tage wurde den Tieren 0,9 % physiologische NaCl (0,05 ml/kg · min) über einen Zeitraum von 4 Stunden infundiert. Vor Infusionsbeginn wurde den Tieren 50 bzw. 100 µg/kg Endotoxin intravenös injiziert. Eine Gruppe erhielt zusätzlich Noradrenalin in einer Dosis von 2,5 µg/kg · min, einer weiteren Tierreihe wurde 25 µg/kg · min Orciprenalin infundiert.

Zwecks Bestimmung der freien Fettsäuren, des freien Glycerins, der Triglyceride und des Cholesterins im Serum, wurde vor Beginn des Versuches sowie nach 2, 4, 6 und 24 Stunden venöses Blut über den Herzkatheter abgenommen.

Bei den Tieren der Kontrollgruppe, denen nach Injektion des Endotoxins 0,9 % NaCl infundiert wurde, waren die Blutfette nach 2, 4, 6 und 24 Stunden signifikant gegenüber dem Ausgangswert angestiegen. Nach kombinierter Applikation von Endotoxin und Noradrenalin war der Anstieg der Blutfette im Vergleich zur Kontrollserie noch ausgeprägter. Dagegen konnten wir nach Endotoxin und Orciprenalin eine vergleichsweise signifikant niedrigere Zunahme der freien Fettsäuren und der Triglyceride beobachten.

Abgesehen von dem Einfluß, den Endotoxin, Noradrenalin und Orciprenalin auf den Fettstoffwechsel ausüben, muß ihre Wirkung auf den Gesamt-Organismus und besonders auf die Zirkulation berücksichtigt werden. Im Endotoxinschock potenziert Noradrenalin die bereits bestehende Mikrozirkulationsstörung und kann somit zum limitierten Faktor werden. Gemessen an den Stoffwechselveränderungen und der Letalität, hat Noradrenalin auf den Schockverlauf nach Endotoxin bei Kaninchen einen nachweislich ungünstigen Effekt. Orciprenalin verbessert die periphere Durchblutung durch Senkung des Gefäßwiderstandes und ermöglicht auf diese Weise evtl. eine vermehrte Utilisation der Blutfette. Nach den Fettstoffwechselveränderungen und besonders auch quoad vitam hat die Orciprenalin-Infusion nach ET-Injektion einen eindeutig günstigen Effekt.

8. LITERATUR

1. AHLQUIST, R.P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Amer.J.Physiol. 153, 586 (1948)
2. ALTURA, B.M.; HERSHEY, S.G.:
RES phagocytic function in trauma and
adaptation to experimental shock.
Amer.J.Physiol. 215, 1414-1419 (1968)
3. ARIENS, E.J.; WAELEN, M.J.G.P.; SONNEVILLE, P.F.
and SIMOHIS, A.M.:
The pharmacologic of catecholamines and
their derivates. Arzneimittelforschung
13, 541 (1963)
4. BALL, E.G. and JUNGAS, R.L.:
Some effects of hormones on the metabolism
of adipose tissue. Recent Progr. Hormone Res.
20, 183 (1964)
5. BEESON, P.B.:
Effect of reticulo-endothelial blockade on
immunity to the Shwartzman phenomenon.
Prox.Soc.exp.Biol.Med. (NY) 64, 146 (1947)
6. BOEKE, J.:
Z.mikr.anat. Forschung 33, 276 (1933)
7. BOGDONOFF, M.D.; ESTES, E.H.; HARLAM, W.R.; TROUT,
D.L. and KIRSHNER, N.:
Metabolic and cardiovascular changes during a
state of acute central nervous system arousal.
J.clin.Endocr. 20, 1333 (1960)

8. BÖHLE, E.; BAUKE, J.; HARMUTH, E. und BREDDIN, K.:
Untersuchungen über die Agglutination der
Blutplättchen nach Zufuhr verschiedener
Nahrungsfette. *Klin.Wschr.* 43, 555 (1965)
9. BÖHLE, E.; BIEGLER, R. und TEICHE, R.:
Untersuchungen über die Regulation der un-
veresterten Fettsäuren des Blutserums bei
der vegetativen Gesamtumschaltung.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 68, 140 (1962)
10. BOQUET, P.; BOVET, D. und LEHOULT, Y.:
Etude de la reaction vasculaire au cours
de l'intoxication typhique experimentale.
C.R.Acad.Sci. (Par.) 224, 1671 (1947)
11. BRAASCH, D.:
Erythrocytenflexibilität und Kreislaufreak-
tion nach Infusion von hypertoner NaCl-
Lösung, freien Fettsäuren und Schlangengift.
Z.Kreisf.-Forsch. 55, 428 (1966)
12. BRAASCH, D.:
Deformierung und Zerstörung von Erythrozyten
durch Noradrenalin in normalen und hämorrhagi-
schen Hunden. *Pflügers Arch.* 296, 143-147
(1967)
13. BRAASCH, D.:
Veränderung der Erythrozytenform und Blut-
viscosität durch Galle, freie Fettsäuren und
Chlorpromazin. *Pflügers Arch.* 360, 185-188
(1968)
14. BURNS, J.J.; COLVILLE, K.K.; LINDSAY, L.A. and
SALVADOR, R.A.:
Blockade of some metabolic effects of catecho-
lamines by n-isopropylmethoxamine.
J.Pharmacol.Exptl.Therap. 144, 163 (1964)

15. BUTCHER, R.W.; HO, R.J.; MENG, H.C. and SUTHERLAND, E.W.:
Adenosin 3'-5- monophosphate in biological materials.
The measurement of adenosine 3'-5- monophosphate
in tissues and the role of the cyclic. nucleotide
in the lipolytic response of fat to epinephrine.
J.biol.Chem. 240, 4515 (1965)
16. CARLSON, L.A.; BOBERG, J. and HÖGSTEDT, B.:
Some physiological and clinical implications of
lipid mobilization from adipose tissue:
In: Handbook of physiol. 1965, Sect. 5 "Adipose tissue"
17. CLIFFTON, E.E. and BURCHELL, A.R.:
Inhibition of Fibrinolysis by Hyperlipemia
Thromb.Diathes.haemorrh. 5, 463 (1961)
18. CONNOR, W.E.:
Acceleration of Thrombus Formation by Fatty Acids.
Fed.Proc. 20/1, 54 (1961)
19. CORREL, J.W.:
Adipose tissue: ability to respond to nerve
stimulation in vitro.
Sciences 140, 387-388 (1963)
20. CROWELL, J.W. and SMITH, J.W.:
Oxygen deficit and irreversible haemorrhagic
shock. Amer.J.Physiol. 206, 313 (1964)
21. DELANNAY, A.; LEBRUN, J. et COTERAU, H.:
Le mode d'action des endotoxines, bactériennes:
les troubles circulatoires chez les animaux
intoxiqués par une endotoxine.
Ann.Inst.Pasteur Lille 73, 565 (1947)
22. DOLE, V.P.:
A relation between non-esterified fatty acids
in plasma and the metabolism of glucose.
J.clin.Invest. 35, 150 (1956)

23. DOLE, V.P. and RIZACK, M.A.:
On the turnover of long chain fatty acids in
plasma. J.lipid.Res. 2, 90 (1961)
24. DOLE, V.P. and MEINERTZ, H.:
Microdetermination of long chain fatty acids
in plasma and tissues.
J.Biol.Chem. 235, 2595 (1960)
25. EDGAHI, R.:
The differential response of the adrenal
cortex and medulla to bacterial endotoxin.
J.clin.Invest. 38, 1120 (1959)
26. EGGSTEIN, M. und KREUTZ, H.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im
Blutserum und Gewebe.
Klin.Wschr. 44, 267 (1966)
27. EPSTEIN, S.E. and BRAUNWALD, E.:
Beta adrenergic receptor blocking drugs.
Mechanism of action and clinical applications.
New Engl. J.Med. 275, 1106-1175 (1966)
28. ERLANGER, J. and GASSER, H.S.:
Studies in secondary traumatic shock.
III. Circulatory failure due to adrenaline.
Amer.J.Physiol. 49, 345 (1919)
29. FINE, J.; RUTENBERG, S. and SCHWEINBERG, F.B.:
The role of the RES in haemorrhagic shock.
J.exp.Med. 110, 547-569 (1969)
30. FINNERTY, F.A.; BUCHOLZ, J.H. und GUILLAUMEU:
The blood volumes and plasma protein during
levarterenol induced hypertension.
J.clin.Invest. 37, 425 (1958)

31. FREEMAN, N.E.; FREEDMAN, H. and MILLER, C.C.:
The production of shock by the prolonged
continuous injection of adrenaline in un-
anaesthetized dogs.
Amer.J.Physiol. 131, 545 (1941)
32. FREEMAN, N.E.:
Decrease in blood volume after prolonged
hyperactivity of the sympathetic nervous
system. Amer.J.Physiol. 103, 185 (1933)
33. FREUDENBERG, K.:
Grundriß der medizinischen Statistik.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1962)
34. FULLERTON, H.W.; DAVIE, W.J.A. and ANASTASOPOULOS, A.:
Relationship of alimentary lipemia to blood
coagulation.
Brit.Med.J. II, 250 (1953)
35. GEMILL, C.L.:
Full for muscular exercise.
Physiol.Rev. 22, 32 (1942)
36. GLAVIANO, V.V. and MASTERS, T.N.:
The effects of intracoronary norepinephrine
on cardiac metabolism before and after
adrenergic blockade.
Fed.Proc. 26, 771 (1967)
37. GORDON, R.S.jr. and CHERKES, A.:
Unesterified fatty acids in plasma and the
metabolism of glucose.
J.clin.Invest. 35, 206 (1956)
38. HARDAWAY, R.:
Syndromes of Disseminated Intravascular
Coagulation.
Charles C. Thomas, Springfield (1966)

39. HARKNESS, J. and WHITTUNGTION, R.B.:
Variations of human plasma and serum viscosities with their protein content.
Bibl.anat. (Basel) 9, 226 (1967)
40. HAVEL, R.J. and GOLDFIEN, A.:
The role of sympathetic nervous system in the metabolism of free fatty acids.
J.Lipid.Res. 1, 102 (1959)
41. HECHT, E.:
Studien über den lipoiden Aktivator der Blutgerinnung. Thromb.Diathes.haemorrh.
1, 380 (1957)
42. HEIFFER, M.H.; MUNDY, R.L. and MEHLMAN, B.:
Effect of lethal doses of bakterial endotoxin (E. coli) sympathetic neurohormones in the rabbit. Amer.J.Physio.108, 1307-1311 (1960)
43. HEIMBERG, M. and FIZETTE, N.B.:
The action of norepinephrine on the transport of fatty acids and triglycerides by isolated perfused rat liver.
Biochem.Pharmacol. 12, 392 (1963)
44. HIRSCH, R.; MC KAY, D.G.; IRELAND, R. and SKRABY, R.:
Endotoxin induced mobilization of lipids in the rabbit.
Fed.Proc. 21, 274 (1962)
45. HINSHAW, L.B. and BRADLEY, G.M.:
Alterations in kidney weight produced by Escherichia coli endotoxin.
Amer.J.Physiol. 189, 329 (1957)
46. HINSHAW, L.B.; BRADLEY, G.M. and CARLSON, C.H.:
Effect of endotoxin on renal function in the dog.
Amer.J.Physiol. 196. 1127 (1959)

47. HINSHAW, L.B.:
The release of vasoactive agents by endotoxin.
In: Bacterial Endotoxins. Eds.: M.Landy and
W.Braun. Rutgers University Press, New Brunswick,
N.J. 118, (1964)
48. HOAK, J.C.; POOLE, J.C.F. and ROBINSON, D.S.:
Thrombosis associated with mobilization of
fatty acids.
Amer.J.Path. 43, 987 (1963)
49. HOLTZ, P. und PALM, D.:
Brenzkatechinamine und andere sympathomime-
trische Amine. Biosynthese und Inaktivierung,
Freisetzung und Wirkung.
In: Ergebnisse der Physiologie 58, 328-351 (1966)
50. HUTH, K.:
Über das Verhalten der Serumlipide bei der
experimentellen Verbrauchskoagulopathie.
Habilitationsschrift, Giessen 1967
51. HUTH, K.; SCHOENBORN, W. und KNORPP, K.:
Experimentelle Verbrauchskoagulopathie nach
intravenöser Zufuhr von Fett und Endotoxin.
Thrombos.Diathes.haemorrh. 17, 129 (1967)
52. HUTH, K.; SCHOENBORN, W. und BÖRNER, J.:
Zur Pathogenese der Unverträglichkeitserschei-
nungen bei parenteraler Fettzufuhr.
Med.Ernährung 8, 146 (1967)
53. KLAINER, L.M.; CHI, Y.M.; SUTHERLAND, E.W. et al.:
Adenylcyclase: the effect of neurohormones on
the formation of adenosine 3¹ 5¹ phosphate by
preparations from brain and other tissues.
J.biol.Chem. 237, 1239 (1962)

54. KOVATS, T.G.; REÖK, A.; LAZAR, G.; TAKATS, S.
und VEGH, P.:
Veränderungen des Fettstoffwechsels während
des Schwartzman-Phänomens und ihre klinische
Bedeutung. Z.Ges.Inn.Med. 16, 15 (1961)
55. LASCH, H.G.:
Pathophysiologie des Endotoxinschocks.
Med. Welt Nr. 18, 1780-1785 (1967)
56. LASCH, H.G.:
Alimentäre Fettzufuhr und Blutgerinnung.
Med. Welt S. 324 (1961)
57. LASCH, H.G. und SCHIMPF, K.:
Blutgerinnung und alimentäre Fettbelastung.
Dtsch.Arch.Klin.Med. 203, 146 (1956)
58. LASCH, H.G.; MECHELKE, K.; NUSSER, E. und DAOUD, F.:
Der Einfluß der Fibrinolyse auf den Verlauf des
haemorrhagischen Schocks.
Klin.Wschr. 39, 1137 (1961)
59. LASCH, H.G.; MECHELKE, K. und NUSSER, E.:
Über Änderungen der Gerinnungsfaktoren
Prothrombin und VII bei hyper- und hypo-
zirkulatorischen Kreislaufumstellungen der
Katze. Dtsch.Arch.klin.Med. 204 (1957), 1.
60. LAURELL, S.:
Plasma free fatty acids in diabetic acidosis
and starvation.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 8, 81 (1956)
61. LEVY, E.Z.; NORTH, W.C. and WELLS, J.A.:
Modification of traumatic shock by adrenergic
blocking agents.
J.Pharmacol.Therap. 112, 151 (1954)

62. MARCHETTI, G.; MERLO, L. and NOSEDA, V.:
Myocardial uptake of free fatty acids and
carbohydrates after betaadrenergic blockade.
Amer.J.of Cardiology, 2, 370-374 (1968)
63. MC KAY, D.G.; MÜLLER-BERGHHAUS, G. and CRUSE, V.:
Activation of Hageman Factor by Ellagic Acid
and the Generalized Schwartzman Reaction.
The Amer.J.of Pathology, Vol. 54, No.3 (1969)
64. MEYER, J.:
Beta-Rezeptoren-Stimulation beim Infarktschock.
Dtsch.med.Wschr. 93, 1161-1162 (1968)
65. MÜLLER-BERGHHAUS, G. and MC KAY, D.G.:
Prevention of the generalized Schwartzman
reaction in pregnant rats by alpha-adrenergic
blocking agents.
Lab.Invest. 17, 276 (1967)
66. MÜLLER-BERGHHAUS, G.:
Significance of vasomotor changes in the
generalized Schwartzman reaction. Effect of
alpha-adrenergic blocking agents.
Fed.Proc. 26, 627 (1967)
67. NICKERSEN, M.:
Drug therapie in shock.
In: K.O.Bock (ed): Shock pathogenesis and
therapie, an international symposion.(Ciba)
356-370. Springer, Berlin 1962
68. NICKERSEN, M. and CARTER, S.A. :
Protection against acute trauma and traumatic
shock by vasodilators.
Canad.J.Biochem.Physiol. 37, 1161 (1956)
69. NEUHOF, H. und GLASER, E.:
Die Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus im
Schock bei Tier und Mensch.Z.Inn.Med.75, 383(1969)

70. PALMER, A.A.:
Platelet and leucocyte skimming.
Bibl.anat. (Basel) 9, 300 (1967)
71. PALMERIO, C. und Mitarbeiter:
Denervation of the abdominal viscera for the
treatment of traumatic shock.
New Engl. J.Med. 269, 709 (1963)
72. PILKINGTON, T.R.E. and LOWE, R.D.:
Effect of adrenergic blockade on glucose and
fatty acid mobilization in man.
Lancet II, 316 (1962)
73. RIGGI, S.J. and DILUZIO, N.R.:
Removal of Chylomicra and Fat Emulsions by
the Reticulo-Endothelial-System: A new
functional test for RE-Activity.
Fed.Proc. 21/1, 279 (1962)
74. RIZACK, M.A.:
An epinephrine sensitiv lipolytic activity
in adipose tissue.
J.biol.Chem. 236, 657 (1961)
75. RIZACK, M.A.:
Activation of an epinephrine-sensitive lipo-
lytic activity from adipose tissue by adeno-
sine 3'- 5'- phosphate.
J.biol.Chem. 239, 392 (1964)
76. RODRIGUEZ-ERDMANN, F.:
Über eine einfache Methode zur wiederholten
Blutgewinnung beim Kaninchen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 269, 306 (1959)
77. ROSE, J.C. and FREIS, E.E.:
Alterations in systemic vascular volume of
the dog in response to hexamethonium and
norepinephrine. Amer.J.Physiol. 191, 283 (1957)

78. ROSENBERG, M.; RONCORONI, A.J. and OBRUTSKY, C.W.:
Enfoque fisiopatologico en la terapeutica
del colapso circulatorio.
Bol.Soc.argent.Ciruj. 29, 111-124 (1968)
79. ROSENBERG, J.C.; LILLEHEI, R.; LONGERBEAM, J. and
ZIMMERMANN, B.:
Studies on haemorrhagic and endotoxin shock
in relation to vasomotor changes and endo-
genous circulating epinephrine, norepinephrine
and serotonin. Ann.Surg. 154, 611 (1961)
80. RUWISCH, H.:
Über die medikamentöse Beeinflussung der Blut-
fette nach Endotoxin.
Inaugural-Dissertation, Giessen 1970
81. SCHMAHL, F.W.; HUTH, K. und OHLEMUTZ, A.:
Die Wirkung von Reserpin sowie Alpha- und Beta-
Rezeptoren blockierenden Pharmaka auf den Fett-
stoffwechsel nach Endotoxin.
Ver. der dtsh.Gesellsch.f.inn.Med. 75, (1969)
82. SCHNEIDER, M.:
Zur Pathophysiologie der verschiedenen Schock-
formen. Bibl.haemt.(Basel) 16, 10 (1963)
83. SCHOTZ, M.C. and PAGE, J.H.:
Effect of norepinephrine and epinephrine on
unesterified fatty acid concentration in plasma.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 101, 624 (1959)
84. SPAET, T.H.; HOROWITZ, H.J.; ZUCKER-FRANKLIN, D.
CINTRON, J. and BIEZENSKI, J.J.:
Reticuloendothelial clearance of blood throm-
boplastin by rats.
Blood 17, 196 (1961)

85. SPINK, W.W.; BREDDIN, J.; ZAK, J.; PETERSON, B.;
STARZECKI, B. and SELJESKOG, E.:
Correlation of plasma catecholamine levels with
haemodynamic changes in canine endotoxin shock.
J.clin.Invest. 45, 78 (1966)
86. SPINK, W.W.:
Endotoxin shock.
Ann.Intern.Med. 57, 538 (1962)
87. STOCK, K. und WESTERMANN, E.:
Hemmung der Lipolyse durch Alpha- und Beta-
Sympatholythica, Nicotinsäure und Prostaglan-
din E₁. Arch.Pharmak.u.exp.Path. 254, 334 (1966)
88. STOCK, K. und WESTERMANN, E.:
Über die Bedeutung des Noradrenalingehaltes
im Fettgewebe für die Mobilisierung unver-
esterter Fettsäuren.
Arch.exp.Path.Pharmak. 251, 465 (1965)
89. VAUGHAN, M.:
The metabolism of adipose tissue in vitro.
J.Lipid.Res. 2, 293 (1961)
90. VAUGHAN, M.; BERGER, J.E. and STEINDERG, D.:
Hormone sensitive lipase activities in adipose
tissue. J.biol.chem. 239, 401 (1964)
91. VICK, J.A.; CIUCHTA, H.P.; MERICKEL, J.H. and
LINDSETH, E.O.:
Vasodilator therapy in acute haemorrhagic shock.
Circulation Res. 16, 58 (1965)
92. WEIL, M.H. and MILLER, B.S.:
Experimental studies on the therapy of circu-
latory failure produced by endotoxin.
J.Lab.clin.Med. 57, 683 (1961)

93. WEISMAN, G. and THOMAS, L.:

On a mechanism of tissue damage by bacterial endotoxins. In: Bacterial Endotoxins, Proc. Symp.Inst. Microbiol.Rutgers Univ., 1964, p. 602, Ed.: M.Landy, W.Braun.

94. WENKE, M.; MÜHLBACHOVA, E. and HYNIE, S.:

Effects of some sympathicotropic agents on the lipid metabolism.
Arch.Intern.Pharmacodyn. 136, 104 (1962)

95. WENKE, M.; MÜHLBACHOVA, E.; ELISOVA, K. and HYNIE, S.:

Effect of directly acting sympathomimetic drugs on lipid metabolism in vitro.
Int.J.Neuropharmacol. 3, 238 (1964)

96. WIGGERS, H.C.; GOLDBERG, H.; ROEMBILD, F. and INGRAHAM, R.C.:

Impending haemorrhagic shock and the course of events following administration of Diabamine. Circulation 2, 179 (1950)

97. WILSON, R.F.; JABLONSKI, D.V. and THAL, A.P.:

The usage of Dibenzyline in clinical shock. Surgery 56, 172 (1964)

98. ZWEIFACH, B.W.; BENACERRAF, B. and THOMAS, L.:

Relationship between the vascular manifestations of shock produced by endotoxin, trauma and haemorrhage. II. The possible role of the RES in resistance to each type of shock.
J.exp.Med. 106, 403-414 (1957)

Herrn Prof. Dr. K. Huth danke ich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation und seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, mir mit seinem Rat und wertvoller Anleitung die Ausführung meiner Arbeit zu erleichtern.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. H.G. Lasch, der mir die Möglichkeit einräumte, an den Medizinischen Kliniken in Gießen experimentell zu arbeiten.

Lebenslauf

Am 23. Dezember 1944 wurde ich in Kulmsee, Kreis Thorn, Westpreußen, geboren. Nach Absolvierung der vier Grundschuljahre in Etelsen wechselte ich zum humanistischen Domgymnasium in Verden und bestand Ostern 1965 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1965 begann ich mein Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg. Nach dem Physikum setzte ich mein Studium an der Justus Liebig-Universität Gießen fort und bestand im Sommer 1971 die ärztliche Prüfung.

Als Medizinalassistent war ich in der Medizinischen Universitätsklinik in Gießen und im Städtischen Krankenhaus Achim tätig. Seit dem 1.6.1972 arbeite ich als Wissenschaftlicher Assistent im Pathologischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449